

# Analiza Ekonomiczna

## KEYTRUDA® (pembrolizumab)

w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
[REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę MSD Polska Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 11 sierpnia 2025 r.

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

## Spis treści

|                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykaz skrótów .....                                                                                            | 6  |
| Streszczenie .....                                                                                             | 9  |
| ANALIZA EKONOMICZNA .....                                                                                      | 14 |
| 1 Cel analizy .....                                                                                            | 15 |
| 2 Problem decyzyjny .....                                                                                      | 15 |
| 2.1 Populacja .....                                                                                            | 16 |
| 2.2 Oceniana interwencja .....                                                                                 | 17 |
| 2.3 Komparatory .....                                                                                          | 20 |
| 2.4 Efekty zdrowotne .....                                                                                     | 22 |
| 3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją ..... | 24 |
| 4 Metodyka analizy ekonomicznej .....                                                                          | 28 |
| 4.1 Strategia analityczna .....                                                                                | 28 |
| 4.2 Technika analityczna .....                                                                                 | 29 |
| 4.1 Perspektywa analizy .....                                                                                  | 30 |
| 4.2 Horyzont czasowy .....                                                                                     | 31 |
| 4.3 Długość cyklu modelu .....                                                                                 | 31 |
| 4.4 Dyskontowanie .....                                                                                        | 31 |
| 4.5 Struktura modelu ekonomicznego .....                                                                       | 31 |
| 5 Parametry kliniczne modelu .....                                                                             | 33 |
| 5.1 Charakterystyka populacji docelowej .....                                                                  | 33 |
| 5.2 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji (PFS) .....                                  | 34 |
| 5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS) .....                                                            | 35 |
| 5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) .....                                          | 43 |
| 5.2.3 Ekstrapolacja krzywych OS i PFS – ograniczenia .....                                                     | 50 |
| 5.3 Czas trwania leczenia (ToT) .....                                                                          | 53 |
| 5.4 Zdarzenia niepożądane (AEs) .....                                                                          | 57 |
| 6 Użyteczności stanów zdrowia .....                                                                            | 59 |
| 6.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia .....                                                   | 59 |
| 6.1.1 Cel .....                                                                                                | 59 |

|          |                                                                                     |     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 6.1.2    | Wyszukiwanie danych źródłowych .....                                                | 60  |
| 6.2      | Użyteczności przyjęte w modelu ekonomicznym.....                                    | 64  |
| 6.2.1    | Użyteczności stanów zdrowia.....                                                    | 64  |
| 6.2.1    | Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych st. $\geq 3$ ..... | 67  |
| 7        | Parametry kosztowe modelu.....                                                      | 68  |
| 7.1      | Koszty jednostkowe substancji czynnych.....                                         | 69  |
| 7.2      | Zużycie leków i koszt cyklu leczenia .....                                          | 71  |
| 7.3      | Koszty podania/wydania leków.....                                                   | 72  |
| 7.4      | Koszty diagnostyki i monitorowania .....                                            | 74  |
| 7.5      | Koszty monitorowania choroby w stanach zdrowotnych (PFS, PD) .....                  | 76  |
| 7.6      | Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych st. $\geq 3$ .....                            | 78  |
| 7.7      | Koszty dalszego leczenia systemowego .....                                          | 79  |
| 7.8      | Koszty opieki końca życia .....                                                     | 82  |
| 8        | Walidacja modelu .....                                                              | 89  |
| 8.1.1    | Walidacja wewnętrzna modelu .....                                                   | 89  |
| 8.1.2    | Walidacja konwergencji.....                                                         | 89  |
| 8.1.3    | Walidacja zewnętrzna .....                                                          | 90  |
| 9        | Zestawienie parametrów modelu.....                                                  | 92  |
| 9.1      | Analiza podstawowa .....                                                            | 92  |
| 9.2      | Deterministyczna analiza wrażliwości.....                                           | 95  |
| 9.2.1    | Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA).....                                     | 95  |
| 9.2.2    | Scenariuszowa analiza wrażliwości.....                                              | 96  |
| 9.3      | Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) .....                                    | 98  |
| 10       | Wyniki analizy ekonomicznej .....                                                   | 99  |
| 10.1     | Analiza podstawowa.....                                                             | 99  |
| 10.1.1   | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych .....                           | 99  |
| 10.1.2   | Analiza inkrementalna użyteczności kosztów (CUA) i efektywności kosztów (CEA) ..... | 101 |
| 10.1.2.1 | Wariant z uwzględnieniem RSS.....                                                   | 101 |
| 10.1.2.2 | Wariant bez uwzględnienia RSS.....                                                  | 102 |
| 10.1.3   | Analiza progowa dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii.....                  | 103 |
| 10.2     | Analiza wrażliwości .....                                                           | 103 |
| 10.2.1   | Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA).....                                     | 104 |

|          |                                                                      |     |
|----------|----------------------------------------------------------------------|-----|
| 10.2.2   | Scenariuszowa analiza wrażliwości .....                              | 108 |
| 10.2.3   | Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA).....                      | 112 |
| 11       | Ograniczenia .....                                                   | 119 |
| 12       | Dyskusja .....                                                       | 121 |
| 13       | Wnioski końcowe .....                                                | 123 |
| 14       | Załączniki.....                                                      | 125 |
| 14.1     | Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych .....     | 125 |
| 14.1.1   | Metodyka .....                                                       | 125 |
| 14.1.1.1 | Cel.....                                                             | 125 |
| 14.1.1.2 | Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych .....          | 125 |
| 14.1.1.3 | Wyszukiwanie danych źródłowych .....                                 | 126 |
| 14.1.2   | Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych .....                        | 127 |
| 14.1.3   | Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA .....                       | 128 |
| 14.2     | Szczegółowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) ..... | 132 |
| 14.3     | Tablice trwania życia.....                                           | 135 |
|          | Wkład autorów w opracowanie raportu .....                            | 137 |
|          | Spis Tabel .....                                                     | 138 |
|          | Spis Wykresów .....                                                  | 142 |
|          | Piśmiennictwo.....                                                   | 143 |

## Wykaz skrótów

|          |                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AE       | Analiza ekonomiczna                                                                              |
| AEs      | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )                                            |
| AIC      | Kryterium informacyjne Akaikego (z ang. <i>Akaike information criterion</i> )                    |
| AKL      | Analiza kliniczna                                                                                |
| ALK      | Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> )                     |
| AOS      | Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna                                                             |
| AOTMiT   | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                               |
| APD      | Analiza Problemu Decyzyjnego                                                                     |
| AW       | Analiza wrażliwości                                                                              |
| AWA      | Analiza Weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                         |
| AWMSG    | <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>                                                        |
| AWTTC    | <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>                                              |
| BIC      | Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (z ang. <i>Bayesian information criterion</i> )     |
| CADTH    | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health                                             |
| CAPOX    | Kaprecytabina + oksaliplatyna                                                                    |
| CDA-AMC  | <i>Canada's Drug Agency</i>                                                                      |
| CEA      | Analiza efektywności kosztów (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> )                        |
| CH       | Cena hurtowa                                                                                     |
| CHB      | Cena hurtowa brutto                                                                              |
| CHMP     | <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>                                            |
| ChPL     | Charakterystyka Produktu Leczniczego                                                             |
| CHT      | Chemioterapia                                                                                    |
| CI       | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )                                           |
| CPS      | Skumulowany wskaźnik pozytywności (z ang. <i>Combined Positivity Score</i> )                     |
| CUA      | Analiza użyteczności kosztów (z ang. <i>cost-utility analysis</i> )                              |
| CZN      | Cena zbytu netto                                                                                 |
| DGL      | Departament Gospodarki Lekami                                                                    |
| dMMR     | Deficyt naprawy niesparowanych nukleotydów DNA (z ang. <i>Mismatch Repair Deficient</i> )        |
| ECOG     | Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>                                |
| EMA      | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )                          |
| EPAR     | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i> ) |
| EQ-5D    | <i>EuroQol-5 Dimension</i>                                                                       |
| EQ-5D-3L | <i>EuroQol-5 Dimension-3 Levels</i>                                                              |

|          |                                                                                                                                                                           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EQ-5D-5L | <i>EuroQol-5 Dimension-5 Levels</i>                                                                                                                                       |
| FISH     | Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )                                                                                   |
| FP       | Fluorouracyl + cisplatyna                                                                                                                                                 |
| FU       | Fluorouracyl                                                                                                                                                              |
| GC       | Rak żołądka (z ang. <i>Gastric Cancer</i> )                                                                                                                               |
| GEJ      | Połączenie żołądkowo – przełykowe (z ang. <i>Gastro-Oesophageal Junction</i> )                                                                                            |
| GTIN     | Globalny numer jednostki handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i> )                                                                                              |
| GUS      | Główny Urząd Statystyczny                                                                                                                                                 |
| HAS      | Haute Autorité de Santé                                                                                                                                                   |
| HER2     | Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> )                                                              |
| HR       | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )                                                                                                                             |
| HTA      | <i>Health Technology Assessment</i>                                                                                                                                       |
| i.v.     | Podanie dożylnie leku                                                                                                                                                     |
| ICD-10   | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> ) |
| ICER     | Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )                                                                     |
| ICUR     | Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )                                                                           |
| IHC      | Immunohistochemia                                                                                                                                                         |
| IQWiG    | <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>                                                                                                   |
| ITT      | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )                                                                                               |
| JGP      | Jednorodne Grupy Pacjentów                                                                                                                                                |
| KM       | Estymator Kaplana-Meiera                                                                                                                                                  |
| KRN      | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                                                                                |
| LY       | Lata życia                                                                                                                                                                |
| LYG      | Zyskane lata życia (z ang. <i>life-year gained</i> )                                                                                                                      |
| MZ       | Ministerstwo Zdrowia                                                                                                                                                      |
| NCPE     | <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>                                                                                                                              |
| nd.      | Nie dotyczy                                                                                                                                                               |
| NDRP     | Niedrobnokomórkowy rak płuca (z ang. <i>non-small cell lung cancer, NSCLC</i> )                                                                                           |
| NFZ      | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                                                  |
| NICE     | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>                                                                                                                  |
| OS       | Całkowity czas przeżycia (z ang. <i>overall survival</i> ),                                                                                                               |
| OUN      | Ośrodkowy układ nerwowy                                                                                                                                                   |
| OWSA     | Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z ang. <i>one-way sensitivity analysis</i> )                                                                                         |
| p.o.     | podanie doustne leku                                                                                                                                                      |

|             |                                                                                                                                                                                           |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PBAC        | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee                                                                                                                                                |
| PBO         | Placebo                                                                                                                                                                                   |
| PD          | Progresja choroby (z ang. <i>progression of disease</i> )                                                                                                                                 |
| PD-1        | Receptor programowanej śmierci 1 (z ang. <i>programmed death receptor 1</i> )                                                                                                             |
| PDD         | Przepisana dzienna dawka (z ang. <i>prescribed daily dose</i> )                                                                                                                           |
| PD-L1       | Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i> )                                                                                                       |
| PEMBRO      | Pembrolizumab                                                                                                                                                                             |
| PERT        | Pertuzumab                                                                                                                                                                                |
| PFS         | Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i> ),                                                                                                   |
| PICOS/ PICO | Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ) |
| PKB         | Produkt krajowy brutto                                                                                                                                                                    |
| PL          | Program lekowy                                                                                                                                                                            |
| p.p.        | Punkt procentowy                                                                                                                                                                          |
| PSA         | Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i> )                                                                                                  |
| PSM         | Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>partitioned survival model</i> )                                                                                                                  |
| QALY        | Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life year</i> )                                                                                                               |
| RCT         | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )                                                                                           |
| RDI         | Względna intensywność dawki (z ang. <i>relative dose intensity</i> )                                                                                                                      |
| RECIST      | Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )                                                                                      |
| RSS         | Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ),                                                                                                                         |
| SD          | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )                                                                                                                                |
| SE          | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )                                                                                                                                          |
| SMC         | <i>Scottish Medicines Consortium</i>                                                                                                                                                      |
| SOR         | Szpitalny oddział ratunkowy                                                                                                                                                               |
| SZP         | Leczenie szpitalne                                                                                                                                                                        |
| TK          | Tomografia komputerowa                                                                                                                                                                    |
| TNBC        | Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple Negative Breast Cancer</i> )                                                                                                                |
| ToT         | Czas trwania leczenia (z ang. <i>time on treatment</i> ),                                                                                                                                 |
| TRAS        | Trastuzumab                                                                                                                                                                               |
| UCZ         | Urzędowa cena zbytu                                                                                                                                                                       |
| VBA         | <i>Visual Basic for Application</i>                                                                                                                                                       |



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS  $\geq 1$ , w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy MSD Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml (GTIN 05901549325126), w ramach programu lekowego „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

### Metodyka

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model ekonomiczny, sporządzony w arkuszu Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA, stanowi załącznik do wniosku refundacyjnego. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg chorób

nowotworowych (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po wystąpieniu progresji choroby – PD, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 7 dni.

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka (GC, z ang. *gastric cancer*) lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ, z ang. *gastro-oesophageal junction*), z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 1$ . Populacja docelowa analizy jest zgodna z zakresem wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego KEYTRUDA i została dodatkowo uszczegółowiona kryteriami wnioskowanego programu lekowego.

Ocenianą interwencję stanowi immunoterapia pembrolizumabem (lek KEYTRUDA) w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyn (schemat PEMBRO+TRAS+CHT); w analizie podstawowej uwzględniono schematy dawkowania stosowane w badaniu rejestracyjnym dla produktu KEYTRUDA dla wnioskowanego wskazania (*KEYNOTE-811*), tj. pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie + trastuzumab + CHT w jednym ze schematów: FP (fluorouracyl + cisplatyna) lub CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce, jako komparator w analizowanym wskazaniu przyjęto schemat skojarzony trastuzumab i.v. stosowany w skojarzeniu z cisplatyną (albo oksaliplatyną) i fluorouracylem albo cisplatyną (albo oksaliplatyną) i kapecytabiną, udostępniany w ramach katalogu chemioterapii dla chorych na potwierdzonego histologicznie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2 (wynik 3+ w badaniu IHC) lub amplifikacją genu HER2 (wynik +/- w badaniu FISH) oraz zaawansowaniem w stadium uogólnienia z

wskazaniami do leczenia paliatywnego. Schemat ten należy uznać za postępowanie standardowe dla populacji chorych z ekspresją HER2. Ponieważ wnioskowany schemat z pembrolizumabem jest leczeniem dodanym do aktualnego refundowanego standardu leczenia, czyli zastosowania trastuzumabu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) i platyny (cisplatyna, oksaliplatyna) należy uznać go jako komparator odzwierciedlający rzeczywistą praktykę kliniczną (+/- placebo).

W modelu uwzględniono punkty końcowe wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: całkowity czas przeżycia, czas przeżycia wolnego od progresji choroby, jakość życia związana ze zdrowiem, a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA), w której miarę efektu zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo wykonano analizę efektywności kosztów (CEA) dla uzyskanych lat życia (LYG).

W analizie przyjęto horyzont dożywności, modelując przebieg choroby na przestrzeni maksymalnie 30 lat od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami.

Głównym źródłem oszacowania kluczowych parametrów modelu, w szczególności skuteczności klinicznej (rozkład czasu przeżycia: całkowitego - OS i wolnego od progresji – PFS), bezpieczeństwa, użyteczności stanów zdrowia, dalszych linii leczenia, było rejestracyjne badanie RCT III fazy KEYNOTE-811 (publikacja główna: Janjigian 2021), włączone do analizy klinicznej (AKL KEYTRUDA 2025). W badaniu dokonano

bezpośredniego (*head-to-head*) porównania wnioskowanej technologii (PEMBRO+TRAS+CHT) i komparatora (TRAS+CHT), co pozwala na bardziej wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia w analizie farmakoekonomicznej. Do badania KEYNOTE-811 włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie, przy czym w modelu wykorzystano dane dla subpopulacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (ekspresja PD-L1 CPS  $\geq 1$ ), stanowiącej 85% łącznej populacji badania rejestracyjnego.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na zaniedbywalne – względem wydatków płatnika publicznego – koszty ponoszone przez świadczeniobiorców odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Analizę kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia, uwzględniając koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, a także koszty dalszego aktywnego leczenia systemowego oraz paliatywnej opieki końca życia. Ceny jednostkowe produktu KEYTRUDA przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Analizę przedstawiono równolegle w dwóch wariantach – z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu KEYTRUDA oraz bez uwzględnienia RSS.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną

(jednokierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania immunoterapii pembrolizumabem skojarzonym z trastuzumabem oraz chemioterapią, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem 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” (MZ 24/10/2023).

## Wyniki analizy ekonomicznej

### Analiza podstawowa

#### Wariant z uwzględnieniem RSS

Średni całkowity koszt leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim oszacowano na [REDACTED] (586,5 tys. zł bez uwzględnienia RSS) w ramieniu PEMBRO+TRAS+CHT oraz 94,3 tys. zł w ramieniu TRAS+CHT.

Średnia liczba zdyskontowanych lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wynosi odpowiednio 3,28 i 3,02 dla terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią oraz 2,26 i 2,10 dla terapii TRAS+CHT, w przeliczeniu na jednego pacjenta

Zastosowanie terapii PEMBRO+TRAS+CHT zamiast standardowej chemioterapii jednolekowej wiąże się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 0,93 QALY i 1,02 lat życia.

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora, wyniosła [REDACTED] [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED].

#### Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu KEYTRUDA, różnica kosztów między wnioskowaną technologią a komparatorem wzrasta do 492,2 tys. zł, a wartość wskaźnika ICUR wynosi 530 598 zł/QALY i przekracza wysokość obowiązującego progu opłacalności dla technologii lekowych w Polsce. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na 484 151 zł/LYG.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny

poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

### Analiza wrażliwości

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)

W analizie z uwzględnieniem RSS dla produktu KEYTRUDA, największą zmienność wyników uzyskano po modyfikacji dyskontowania efektów (zmiana ICUR o [REDACTED] między wariantami min-max) oraz przy zmianie RDI (zmiana ICUR o [REDACTED] między wariantami min-max) – w wariantach minimalnych wymienionych parametrów wartość ICUR [REDACTED] i progu opłacalności technologii lekowych w Polsce. Sumaryczny wpływ pozostałych parametrów na ICUR był bardziej umiarkowany [REDACTED]

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

W analizie z uwzględnieniem RSS dla produktu KEYTRUDA, wartość ICUR znalazła się [REDACTED] w dwóch scenariuszach: w scenariuszu zakładającym brak dyskontowania kosztów i efektów [REDACTED] oraz przy uwzględnieniu alternatywnych krzywych OS i PFS dla wnioskowanej terapii oraz komparatora [REDACTED]. W pozostałych scenariuszach analizy wnioskowana technologia [REDACTED] Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: z 10-letnim horyzontem analizy [REDACTED], alternatywnymi krzywymi OS dla porównywanych

interwencji [REDACTED] oraz przy założeniu zanikania skuteczności leku w czasie [REDACTED].

#### Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Wartość ICUR uzyskana dla uśrednionych wyników analizy probabilistycznej nie odbiegała znacząco od analizy podstawowej (różnica [REDACTED] w wariancie z RSS).

Prawdopodobieństwo, że pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jest strategią efektywną kosztowo względem terapii trastuzumabem i CHT, przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł), wynosi [REDACTED] (wariant z uwzględnieniem RSS) i 0,1% (wariant bez uwzględnienia RSS).

### Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ , jest strategią bardziej skuteczną i bardziej kosztowną względem dotychczas stosowanej w ramach praktyki klinicznej terapii skojarzonej trastuzumabem i chemioterapią. Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora wynosi [REDACTED]

Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia, na co wpływa m.in. nasilone zmęczenie, utrata apetytu, bezsenność, ból oraz inne

uciążliwe objawy. Choroba generuje również znaczne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia, wynikające z konieczności częstych hospitalizacji, leczenia paliatywnego oraz długoterminowej opieki. Pomimo postępu w zakresie immunoterapii w leczeniu nowotworów, w Polsce brak jest obecnie refundowanych opcji terapeutycznych skojarzonych, ukierunkowanych jednocześnie na HER2 i PD-L1. Standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii zawierającej pochodne platyny i fluoropirymidyny w skojarzeniu z trastuzumabem, co w przypadku tej populacji chorych może być niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia.

Dodanie pembrolizumabu do aktualnego schematu terapii (TRAS+CHT) będzie zatem prowadzić do szerokiego zakresu korzyści zdrowotnych dla pacjentów, zapewniając dostęp do skuteczniejszego i bezpieczniejszego postępowania terapeutycznego, co pokrywa się równocześnie z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenia przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.

**ANALIZA**

**EKONOMICZNA**

**AE**

## 1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego (GC/GEJ) u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS  $\geq 1$ , w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy MSD Polska Sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml (GTIN 05901549325126), w ramach programu lekowego „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”. Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w *APD KEYTRUDA 2025*.

## 2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD KEYTRUDA 2025*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICOS:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O)
- Rodzaj włączonych badań (S).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego KEYTRUDA ze środków publicznych.

## 2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka (GC, z ang. *gastric cancer*) lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ, z ang. *gastro-oesophageal junction*), z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 1$ .

Populacja docelowa analizy jest zgodna z zakresem wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego KEYTRUDA i została dodatkowo uszczegółowiona kryteriami wnioskowanego programu lekowego. Program obejmuje zastosowanie leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 1$  jako 1. linii leczenia. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują (APD KEYTRUDA 2025):

- wiek 18 lat i powyżej;
- histologiczne rozpoznanie gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
- udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (*combined positive score*)  $\geq 1$ ;
- udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH));
- brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;
- możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
- nieobecność objawowych przerzutów do OUN;



- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Populacja kwalifikująca się do wnioskowanego programu lekowego zawiera się w całkowitej populacji badania rejestracyjnego *KEYNOTE-811* (publikacja główna: *Janjigian 2021*) – randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej III fazy, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w 1. linii leczenia chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Do badania *KEYNOTE-811* włączano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorak żołądka lub GEJ, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu, ze stwierdzoną chorobą mierzalną według RECIST 1.1 (ocena badacza) oraz stanem sprawności równym 0 lub 1 wg ECOG. Do udziału w badaniu dopuszczano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jednak, aby status ekspresji PD-L1 był znany (pozytywny lub negatywny, co wykorzystywano na etapie stratyfikacji randomizacji). Na podstawie wyników badania *KEYNOTE-811*, produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny zarejestrowano do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 1$  (ChPL KEYTRUDA).

## 2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyn (schemat PEMBRO+TRAS+CHT).

Produkt leczniczy KEYTRUDA (pembrolizumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z

ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodku guza. Produkt leczniczy KEYTRUDA występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych. Jedna fiolka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Zgodnie z ChPL oraz opisem wnioskowanego programu lekowego, zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych (ChPL KEYTRUDA). Zgodnie z opisem wnioskowanego programu, leczenie pembrolizumabem trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, obejmującymi: progresję choroby; istotne pogorszenie jakości życia; wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności; wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; wystąpienie chorób lub stanów uniemożliwiających dalsze prowadzenie leczenia; pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; okres ciąży lub karmienia piersią; brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu wynosi 8 mg/kg masy ciała, następnie dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej. Leczenie trastuzumabem chorych na raka żołądka z przerzutami należy stosować do progresji choroby (ChPL *Herzuma*).

W rejestracyjnym badaniu RCT KEYNOTE-811 (publikacja główna: *Janjigian 2021*; opis badania zob. AKL KEYTRUDA 2025), pembrolizumab stosowano w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyn (w jednym z dwóch schematów: cisplatyna i 5-fluorouracyl [FP] lub oksaliplatyna i kapecytabina [CAPOX]), w następującym schemacie dawkowania:

- pembrolizumab w dawce 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie,

- trastuzumab w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie 6 mg/kg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie,
- chemioterapia w schemacie FP (cisplatyna w podaniu dożylnym 80 mg/m<sup>2</sup> w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu + 5-fluorouracyl 800 mg/m<sup>2</sup>/dzień podawany w dniach od 1 do 5 każdego 3-tygodniowego cyklu) lub w schemacie CAPOX (oksaliplatyna 130 mg/m<sup>2</sup> podawana w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu + kapecytabina 1000 mg/m<sup>2</sup> w postaci doustnych kapsułek przyjmowanych dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu).

Schematy dawkowania PEMBRO+TRAS+CHT w badaniu *KEYNOTE-811* były zgodne z określonymi w opisie wnioskowanego programu lekowego, stąd uwzględniono je w analizie podstawowej. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii przyjęto zgodnie z częstością stosowania FP i CAPOX w ramieniu interwencji w subpopulacji badania *KEYNOTE-811* z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej [CPS ≥1]), tj. odpowiednio: 15,8% (FP) oraz 84,2% (CAPOX); zob. Tabela 1.

Tabela 1. Udziały poszczególnych schematów w ramieniu ocenianej interwencji (analiza podstawowa).

| Schemat leczenia                         | % pacjentów |
|------------------------------------------|-------------|
| PEMBRO (200 mg co 3 tyg.) + TRAS + FP    | 15,8%       |
| PEMBRO (200 mg co 3 tyg.) + TRAS + CAPOX | 84,2%       |

W badaniu *KEYNOTE-811*, pembrolizumab stosowano maksymalnie przez 35 cykli (około 2 lat; *Janjigian 2021*). Ponieważ jednak we wnioskowanym programie lekowym nie określono maksymalnego czasu leczenia wnioskowaną technologią, w analizie nie uwzględniano ograniczenia czasu stosowania produktu KEYTRUDA.

W analizie podstawowej nie określono również maksymalnego czasu stosowania chemioterapii (w badaniu *KEYNOTE-811* możliwe było ograniczenie czasu stosowania pochodnych platyny do 6 cykli (cisplatyny) lub 6-8 cykli (oksaliplatyny), zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi; czas stosowania pochodnych fluoropirymidyny nie był ograniczony).

Zalecane dawkowanie leków w schematach leczenia uwzględnionych w analizie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Dawkowanie leków stosowanych w ramieniu komparatora (PEMBRO+TRAS+CHT).

| Substancja czynna | Schemat podania                                                                                                    |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab     | 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie (przyjęta w analizie podstawowej) lub 400 mg co 6 tygodni (testowana w AW) |

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

| Substancja czynna |                | Schemat podania                                                                                                                |
|-------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastuzumab       |                | 8 mg/kg masy ciała w początkowej dawce nasycającej, następnie 6 mg/kg masy ciała w dawce podtrzymującej, co 3 tygodnie         |
| FP                | Cisplatyna     | 80 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu w podaniu dożylnym                                                         |
|                   | 5-fluorouracyl | 800 mg/m <sup>2</sup> /dzień podawany dożylnie w dniach od 1 do 5 każdego 3-tygodniowego cyklu                                 |
| CAPOX             | Oksaliplatyna  | 130 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu                                                 |
|                   | Kapecytabina   | 1000 mg/m <sup>2</sup> w postaci doustnych kapsułek przyjmowanych dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu |

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną strukturę dawkowania wnioskowanej technologii, tj. zastosowanie pembrolizumabu w rytmie 6-tygodniowym (w dawce 400 mg), jak również stosowanie chemioterapii przez okres maksymalnie 6 cykli.

Szczegółowy opis uwzględnionej interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD KEYTRUDA 2025).

## 2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparatory jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję.

W warunkach polskich w populacji docelowej dla wnioskowanego skojarzenia finansowaniem ze środków publicznych objęty jest schemat skojarzony trastuzumab i.v. stosowany w skojarzeniu z cisplatyną (albo oksaliplatyną) i fluorouracylem albo cisplatyną (albo oksaliplatyną) i kapecytabiną, udostępniany w ramach katalogu chemioterapii dla chorych na potwierdzonego histologicznie gruczolowego raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2 (wynik 3+ w badaniu IHC) lub amplifikacją genu HER2 (wynik +/- w badaniu FISH) oraz zaawansowaniem w stadium uogólnienia z wskazaniami do leczenia paliatywnego. Schemat ten należy uznać za postępowanie standardowe dla populacji chorych z ekspresją HER2. Ponieważ wnioskowany schemat z pembrolizumabem jest leczeniem dodanym do aktualnego refundowanego standardu leczenia, czyli zastosowania trastuzumabu z

chemioterapię zawierającą pochodne fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) i platyny (cisplatyna, oksaliplatyna) należy uznać go jako komparator odzwierciedlający rzeczywistą praktykę kliniczną (+/- placebo).

Wraz z wejściem w życie obwieszczenia Ministra Zdrowia 1. marca 2023 r. (MZ 20/02/2023), nastąpiła zmiana kategorii dostępności refundacyjnej dla trastuzumabu w formie dożylniej: z programu lekowego „B.58 Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” do katalogu chemioterapii C.86.b. W zakresie leczenia chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka wprowadzono możliwość leczenia gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego trastuzumabem dożylnym, a także umożliwiono skojarzenie terapii z oksaliplatyną.

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu wynosi 8 mg/kg masy ciała, następnie dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej (*ChPL Herzuma*).

Schematy dawkowania substancji czynnych dla technologii wnioskowanej (TRAS+CHT), zgodne ze schematami stosowanymi w ramieniu kontrolnym badania rejestracyjnego *KEYNOTE-811*, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Dawkowanie leków stosowanych w ramieniu komparatora (TRAS+CHT).

| Substancja czynna |                | Schemat podania                                                                                                                |
|-------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastuzumab       |                | 8 mg/kg masy ciała w początkowej dawce nasycającej, następnie 6 mg/kg masy ciała w dawce podtrzymującej, co 3 tygodnie         |
| FP                | Cisplatyna     | 80 mg/m <sup>2</sup> w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu w podaniu dożylnym                                                         |
|                   | 5-fluorouracyl | 800 mg/m <sup>2</sup> /dzień podawany dożylnie w dniach od 1 do 5 każdego 3-tygodniowego cyklu                                 |
| CAPOX             | Oksaliplatyna  | 130 mg/m <sup>2</sup> podawana dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu                                                 |
|                   | Kapecytabina   | 1000 mg/m <sup>2</sup> w postaci doustnych kapsułek przyjmowanych dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu |

Podobnie jak dla ocenianej interwencji (por. Rozdział 2.2), udziały poszczególnych schematów chemioterapii w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z badaniem *KEYNOTE-811*, tj. odpowiednio: 14,2% chorych stosujących FP oraz 85,8% stosujących schemat CAPOX; zob. Tabela 4.

Tabela 4. Udziały poszczególnych schematów technologii wnioskowanej (wariant podstawowy).

| Schemat leczenia | % pacjentów |
|------------------|-------------|
| TRAS + FP        | 14,2%       |
| TRAS + CAPOX     | 85,8%       |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Podobnie jak w przypadku PEMBRO+TRAS+CHT, w analizie podstawowej nie uwzględniano ograniczenia czasu stosowania chemioterapii, natomiast w analizie wrażliwości testowano scenariusz z podaniem CHT przez okres maksymalnie 6 cykli.

Szczegółowy opis komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD KEYTRUDA 2025).

## 2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z dowolnej przyczyny;
- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), zdefiniowany jako czas od daty randomizacji w badaniu do pierwszego odnotowania progresji choroby, ocenianej przez badacza według kryteriów RECIST 1.1, lub zgonu z dowolnej przyczyny (którekolwiek wystąpi wcześniej);
- jakość życia związana ze zdrowiem (użyteczności stanów zdrowia);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące przeżycia (OS i PFS) oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (PEMBRO+TRAS+CHT) i komparatora (TRAS+CHT) pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w rejestracyjnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy KEYNOTE-811 (publikacja główna: Janjigian 2021), w szczególności:

- dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zaczerpnięto z ramienia stosującego terapię PEMBRO+TRAS+CHT w badaniu KEYNOTE-811 (subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS  $\geq 1$ ; n=298),
- dane dotyczące skuteczności leczenia standardowego (TRAS+CHT) zaczerpnięto z ramienia kontrolnego (chemioterapia jednolekowa) w badaniu KEYNOTE-811 (subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS  $\geq 1$ ; n=296).

Badanie KEYNOTE-811 (publikacja główna: Janjigian 2021; zaplanowane 3 analizy *interim* oraz analiza końcowa; data odcięcia danych 1. analizy *interim*: 17 czerwca 2020, data odcięcia danych 2. analizy *interim*: 25 maja 2022 r. [Janjigian 2023], data odcięcia danych 3. analizy *interim*: 29 marca 2023 r.

[*Janjigian 2023*], data odcięcia danych analizy końcowej: 20 marca 2024 r. [*Janjigian 2024*]) było randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbą kliniczną III fazy z kontrolą placebo, oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Próba *KEYNOTE-811* obejmowała dwie kohorty oceniające pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolowym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, z nadekspresją białka HER2: kohortę globalną oraz kohortę japońską (obie kohorty były traktowane rozłącznie – zastosowano niezależne procesy randomizacji i prowadzono odrębne analizy; autorzy opublikowali również wyniki kohorty globalnej z wyszczególnieniem subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ ). Badanie przeprowadzono w 168 ośrodkach leczniczych zlokalizowanych w 20 krajach Europy, Ameryki Północnej i Południowej, Azji oraz Australii i Oceanii (w tym w Polsce). W okresie od 5 października 2018 r. do 6 sierpnia 2021 r. do badania zrekrutowano 698 pacjentów, spełniających przyjęte przez autorów kryteria włączenia, przy czym w wyniku przeprowadzonej randomizacji 350 osób włączono do grupy interwencji (PEMBRO+TRAS+CHT), a 348 chorych przypisano do grupy kontrolnej (PBO+TRAS+CHT).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczono dla każdej z ocenianych interwencji efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (*AOTMiT 2016*).

### 3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml jest obecnie refundowany ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych (MZ 17/06/2025):

- „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)”, w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);
- „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w zakresie wskazań:
  - leczenie uzupełniające niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem w monoterapii, po radykalnym leczeniu chirurgicznym,
  - leczenie okołoooperacyjne niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu pembrolizumabu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabem w monoterapii po zabiegu chirurgicznym,
  - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w 1. linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):
    - rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $\geq 50\%$  – pembrolizumab w monoterapii,
    - rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
    - rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1  $< 50\%$  – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną
- „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi (TNBC), we wskazaniach:
  - leczenie okołoooperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu,



- leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC);
- „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w ramach leczenia adjuwantowego chorych na raka nerki;
- „B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), we wskazaniu leczenia płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani:
  - ekspresja CPS  $\geq 1$  – pembrolizumab w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem,
  - ekspresja CPS  $\geq 1$  – pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w przypadku dynamicznej progresji lub nasilonych dolegliwości i objawów zależnych od nowotworu (możliwość uzyskania szybszej odpowiedzi indukowanej przez chemioterapię);
- „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, we wskazaniach:
  - leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PDL-1 wg skali CPS  $\geq 10$  (I linia leczenia),
  - leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 10$  (I linia leczenia);
- „B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, w leczeniu systemowym lub uzupełniającym czerniaka skóry lub błon śluzowych;
- „B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny;

- „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, w leczeniu kolejnej linii chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium w monoterapii;
- „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu w I linia leczenia systemowego.

Produkt leczniczy KEYTRUDA 25 mg/ml umieszczony jest w grupie limitowej „1143.0, Pembrolizumab”. Obecnie obowiązujące ceny urzędowe pembrolizumabu w ramach wymienionych powyżej programów lekowych podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 5. Obecne warunki finansowania leku KEYTRUDA (MZ 17/06/2025).

| Prezentacja                                                        | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty pacjenta |
|--------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|
| KEYTRUDA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml | 13 039,48 zł     | 14 082,64 zł        | 14 927,60 zł        | 14 927,60 zł                 | bezpłatny          | 0 zł                      |

Zgodnie z wnioskiem stanowiącym przedmiot niniejszej analizy, wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których pembrolizumab jest objęty refundacją, o wskazanie do leczenia pierwszego rzutu zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS  $\geq 1$ , w ramach programu lekowego.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu KEYTRUDA obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [REDACTED]

[REDACTED] Po uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy dotyczącej RSS, efektywny koszt refundacji dla płatnika wynosi:

- [REDACTED] brutto za produkt KEYTRUDA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml a 25 mg/ml (nr GTIN 05901549325126) – [REDACTED] względem ceny bez RSS (urzędowego limitu finansowania).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowane warunki refundacji leku KEYTRUDA podsumowuje poniższa tabela.

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

Tabela 6. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku KEYTRUDA.

| Warunek refundacji                      | Prezentacja produktu leczniczego KEYTRUDA                 |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Substancja czynna                       | pembrolizumab                                             |
| Dawka                                   | 25 mg/ml                                                  |
| Postać farmaceutyczna                   | koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji            |
| Zawartość opakowania jednostkowego      | 1 fiolka a 4 ml (100 mg pembrolizumabu)                   |
| Kategoria dostępności refundacyjnej     | w ramach programu lekowego                                |
| Cena zbytu netto (CZN) <sup>1)</sup>    |                                                           |
| Urzędowa cena zbytu (UCZ) <sup>2)</sup> |                                                           |
| Cena hurtowa (CH) <sup>3)</sup>         |                                                           |
| Cena hurtowa brutto (CHB) <sup>4)</sup> |                                                           |
| Grupa limitowa                          | Obecnie istniejąca grupa limitowa „1143.0, Pembrolizumab” |
| Podstawa limitu w grupie                |                                                           |
| Wysokość limitu finansowania            |                                                           |
| Poziom odpłatności                      | bezpłatny                                                 |
| Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)    | 0,00 zł                                                   |
| Koszt dziennej terapii <sup>5)</sup>    |                                                           |
| Instrument dzielenia ryzyka (RSS)       |                                                           |

1) wnioskowana cena zbytu netto;

2) cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%);

3) cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6%);

4) cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%);

5) według CZN oraz PDD (9,524 mg/d, tj. 200 mg co 21 dni / 400 mg co 42 dni).

Zgodnie z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego (NFZ), w wariantcie analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka uwzględniono cenę efektywną ( ) w ramach proponowanego RSS), a w wariantcie bez uwzględnienia RSS – wysokość limitu finansowania.

## 4 Metodyka analizy ekonomicznej

### 4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne, rodzaj włączonych badań) dla wnioskowanej technologii medycznej (APD KEYTRUDA 2025),
- analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu oraz technologii opcjonalnej (AKL KEYTRUDA 2025).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model ekonomiczny sporządzono w arkuszu Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto, założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu (AKL KEYTRUDA 2025) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 6.1). Przeprowadzono również inne konieczne czynności adaptacyjne w celu spełnienia wymagań minimalnych – między innymi rozszerzono model o dodatkową funkcjonalność, obejmującą kalkulację cen progowych oraz szczegółową prezentację wyników analizy wrażliwości.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości (jednokierunkową i scenariuszową). Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- 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 (MZ 24/10/2023).

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania ocenianych technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego pacjenta, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

## 4.2 Technika analityczna

Mając na uwadze wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między wnioskowaną interwencją (PEMBRO+TRAS+CHT) a technologią opcjonalną obecnie stosowaną w rozważanym wskazaniu (TRAS+CHT), wykazane w randomizowanym badaniu III fazy KEYNOTE-811 (zob. AKL KEYTRUDA 2025), zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- oszacowania kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania produktu leczniczego KEYTRUDA, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progami kosztowej efektywności dla technologii,

strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2023*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 zł (*AOTMiT 2024*).

W analizie końcowej badania *KEYNOTE-811* (*Janjigian 2024*) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 10,9 (95% CI: 8,5; 12,5) miesiąca w ramieniu ocenianej interwencji oraz 7,3 (95% CI: 6,8; 8,4) w ramieniu komparatora (wartość hazardu względnego wyniosła 0,72 [95% CI: 0,60; 0,87]). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła odpowiednio 20,1 (95% CI: 17,9; 22,9) miesiąca w ramieniu ocenianej interwencji oraz 15,7 (95% CI: 13,5; 18,5) w ramieniu komparatora (HR = 0,79 [95% CI: 0,66; 0,95],  $p = 0,006$ ). Różnice były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji, co oznacza, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, stąd w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 24/10/2023*).

## 4.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 24/10/2023*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wytyczne AOTMiT dopuszczają uwzględnienie wyłącznie perspektywy płatnika w przypadku, gdy nie chodzi o współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). W niniejszej analizie uznano, że z racji względnie niewielkich, zaniedbywalnych w stosunku do wydatków płatnika kosztów ponoszonych przez pacjentów w trakcie terapii zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (w szczególności brak współpłacenia świadczeniobiorców za porównywane interwencje), przyjęta perspektywa jest równoważna wspólnej perspektywie płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

## 4.2 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W badaniu *KEYNOTE-811* średni wiek pacjentów w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ) wynosił 61 lat (*EPAR KEYTRUDA 2024*). Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy równy 30 lat uznając, że odpowiada on dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną długość horyzontu czasowego (10 lat).

## 4.3 Długość cyklu modelu

Kalkulacje kosztów terapii przeprowadzono w cyklach o długości 1 tygodnia, z uwzględnieniem korekty połowy cyklu. Ze względu na różny rytm stosowania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład schematów PERT+TRAS+CHT i TRAS+CHT, przyjęty cykl obliczeniowy umożliwił precyzyjną kalkulację kosztów nabycia i podania leków. Ze względu na fakt, że oceniane interwencje są podawane w pierwszym dniu cyklu, w modelu nie stosowano korekty połowy cyklu dla kosztów leczenia.

## 4.4 Dyskontowanie

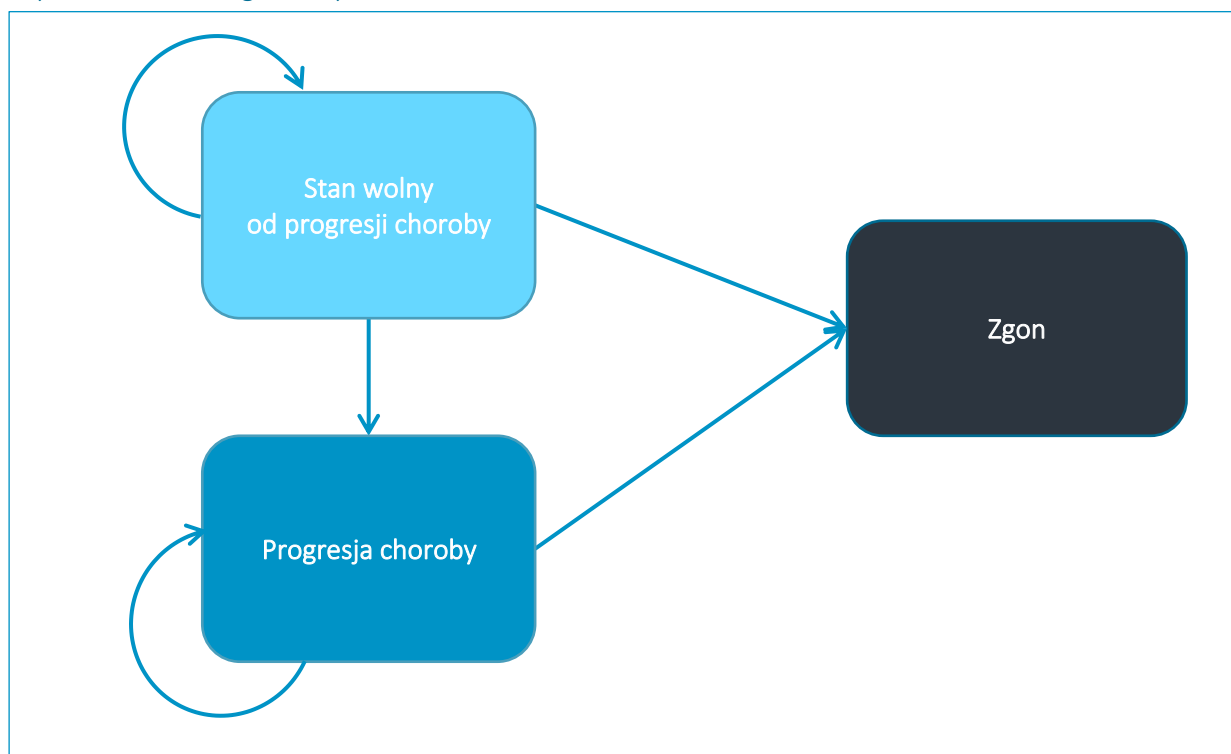
W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zalecane przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), tj. roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

## 4.5 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (zwany dalej modelem) z wykorzystaniem języka *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Strukturę wykorzystanego modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.



Do modelowania wykorzystano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), w którym wyodrębniono trzy stany:

- stan wolny od progresji (choroba stabilna/odpowiedź na leczenie) – stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów ze stabilizacją choroby (bez progresji choroby). Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie bezpośrednio zależny jest od krzywej PFS modelowanej w oparciu o dane przeżycia wolnego od progresji w badaniu *KEYNOTE-811*.
- stan progresji choroby – uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie jest równy różnicy między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym w oparciu o krzywą przeżycia całkowitego w badaniu *KEYNOTE-811* oraz odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby.
- zgon – obejmuje pacjentów zmarłych w danym cyklu lub wcześniej (zgon jest stanem pochłaniającym, tj. zmarli pacjenci pozostają w tym stanie przez cały przyjęty horyzont przeprowadzonej analizy). Odsetek pacjentów przebywających w stanie zgonu jest równy dopełnieniu krzywej OS do jedności, tj. różnicy  $1-OS$ .

Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano koszty i użyteczności, które następnie mnożono przez prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach, otrzymując ważone koszty i QALY



w każdym cyklu modelu. Całkowite koszty i efekty porównywanych interwencji stanowiły sumę kosztów i QALY zgromadzonych we wszystkich cyklach horyzontu modelu.

## 5 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat skorygowanych o jakość (QALY), a także rozkład czasu stosowania porównywanych interwencji, w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*);
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, z ang. *overall survival*);
- czas trwania leczenia (TOT, z ang. *time-on-treatment*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej pembrolizumabu, trastuzumabu oraz chemioterapii (FP, CAPOX) pochodzą z randomizowanego badania klinicznego III fazy *KEYTRUDA-811*, w którym porównano bezpośrednio pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (cisplatyna+5-fluorouracyl [FP] lub oksaliplatyna+kapecytabina [CAPOX]) z terapią trastuzumabem skojarzonym z chemioterapią (FP lub CAPOX). Dzięki bezpośredniemu porównaniu *head-to-head* interwencji uwzględnionych w analizie w ramach badania rejestracyjnego, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co pozytywnie wpływa na wiarygodność wyników analizy.

Szczegóły dotyczące badania *KEYTRUDA-811* oraz pełny opis analizy skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej (*AKL KEYTRUDA 2025*). W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

### 5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych dotyczących pacjentów z badania *KEYNOTE-811* (dane z *EPAR KEYTRUDA 2024*) dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ). Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie KEYNOTE-811; EPAR KEYTRUDA 2024).

| Charakterystyka            | Wartość (SD)       |
|----------------------------|--------------------|
| Średni wiek                | 61 lat             |
| Odsetek mężczyzn           | 80,3%              |
| Średnia masa ciała         | 68,2 kg            |
| Średnia powierzchnia ciała | 1,8 m <sup>2</sup> |

Masa i powierzchnia ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia porównywanych interwencji (zob. Rozdział 7.2), natomiast parametry demograficzne (wiek i odsetek mężczyzn) wykorzystano pomocniczo w kalkulacjach śmiertelności ogólnej (zob. Rozdziały 5.2.1 i 6.2).

## 5.2 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) i wolnego od progresji (PFS)

Uwzględnione w modelu dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii obejmują czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS). Modele parametryczne OS i PFS dopasowano w oparciu o indywidualne dane pacjentów z subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1$  badania rejestracyjnego KEYNOTE-811. Dopasowanie krzywych przeżycia zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi NICE DSU (NICE DSU 2013).

Długookresową skuteczność leczenia z badania KEYNOTE-811 ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma.

Wybory podstawowego rozkładu czasu przeżycia dokonano w oparciu o:

- statystyczne kryteria jakości dopasowania do danych empirycznych (kryteria informacyjne: Akaike [AIC] i bayesowskie [BIC]), gdzie niższe wartości AIC i BIC oznaczają lepsze dopasowanie modelu;
- wizualną ocenę dopasowania krzywych parametrycznych do estymatorów Kaplana-Meiera w horyzoncie obserwacji w badaniu;
- ocenę wiarygodności klinicznej ekstrapolacji przeżycia poza horyzont obserwacji w badaniu.

W przypadku braku odpowiedniego dopasowania standardowych parametrycznych modeli przeżycia do obserwowanych danych, rozważano parametryczne modele przeżycia z użyciem rozkładów sklejanych (modele *spline*), zgodnie z algorytmem opisanym w dokumencie Royston 2002. Rozkłady te zapewniają

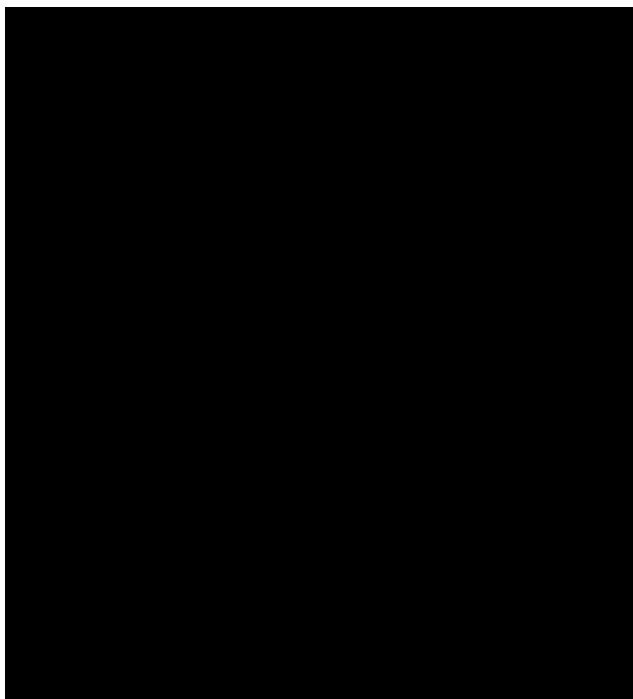
bardziej elastyczne dopasowanie do obserwowanych danych względem standardowych modeli parametrycznych. Modele *spline* umożliwiają bardziej realistyczne oszacowanie funkcji przeżycia w przypadku niestandardowego kształtu krzywych przeżycia, np. istotnie różnych hazardów zdarzeń w kilku odcinkach czasu. Złożoność modelu zależy od liczby i lokalizacji węzłów (*knots*), tj. punktów łączenia składowych funkcji *spline*, które dzielą krzywą na różne funkcje wielomianowe na podstawie liczby węzłów. Model *spline* według algorytmu Royston 2002 dzieli dane KM na kilka sekcji, dopasowując krzywe parametryczne do każdej z nich, a następnie łączy je w punktach węzłowych (*knots*). W modelu farmakoeconomicznym umożliwiono wybór krzywych w oparciu o rozkład normalny (probit), przy założeniu proporcjonalnych hazardów lub proporcjonalnych szans. Możliwy jest również wybór liczby węzłów (1, 2 lub 3). Modele *spline* są zalecane przez NICE DSU jako alternatywa dla standardowego podejścia parametrycznego w przypadku złożoności obserwowanych funkcji typu *time-to-event*.

W poniższych podrozdziałach omówiono proces dopasowania modeli parametrycznych oraz wyboru krzywych do analizy podstawowej.

### 5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

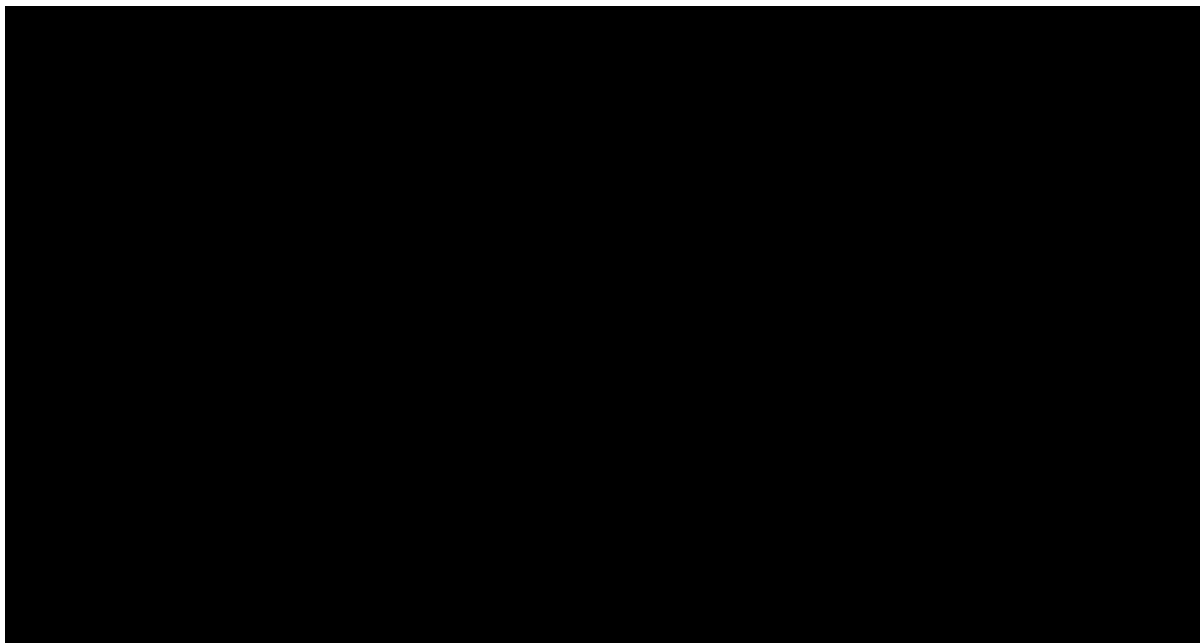
Przeżycie całkowite (OS) stanowiło główny punkt końcowy badania KEYNOTE-811. Do daty odcięcia danych w analizie końcowej (20 marca 2024 r.; EPAR KEYTRUDA 2024), w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1$  odnotowano 76% (226/298) zgonów w ramieniu interwencji oraz 82% (244/296) w ramieniu komparatora. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła odpowiednio 20,1 (95% CI: 17,9; 22,9) miesiąca w ramieniu ocenianej interwencji oraz 15,7 (95% CI: 13,5; 18,5) w ramieniu komparatora. Oszacowana wartość hazardu względnego HR zgonu dla PEMBRO+TRAS+CHT względem TRAS+CHT wyniosła HR = 0,79 (95% CI: 0,66; 0,95),  $p=0,006$ , tj. obserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia względem standardowej terapii. Wykresy estymatora Kaplana-Meiera OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ , w ramionach leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (TRAS+CHT nazywane w badaniu SoC) oraz trastuzumabem i chemioterapią (tj. SoC) badania KEYNOTE-811, przedstawia Wykres 2.

Wykres 2. Estymator Kaplana-Meiera OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1$  badania KEYNOTE-811.

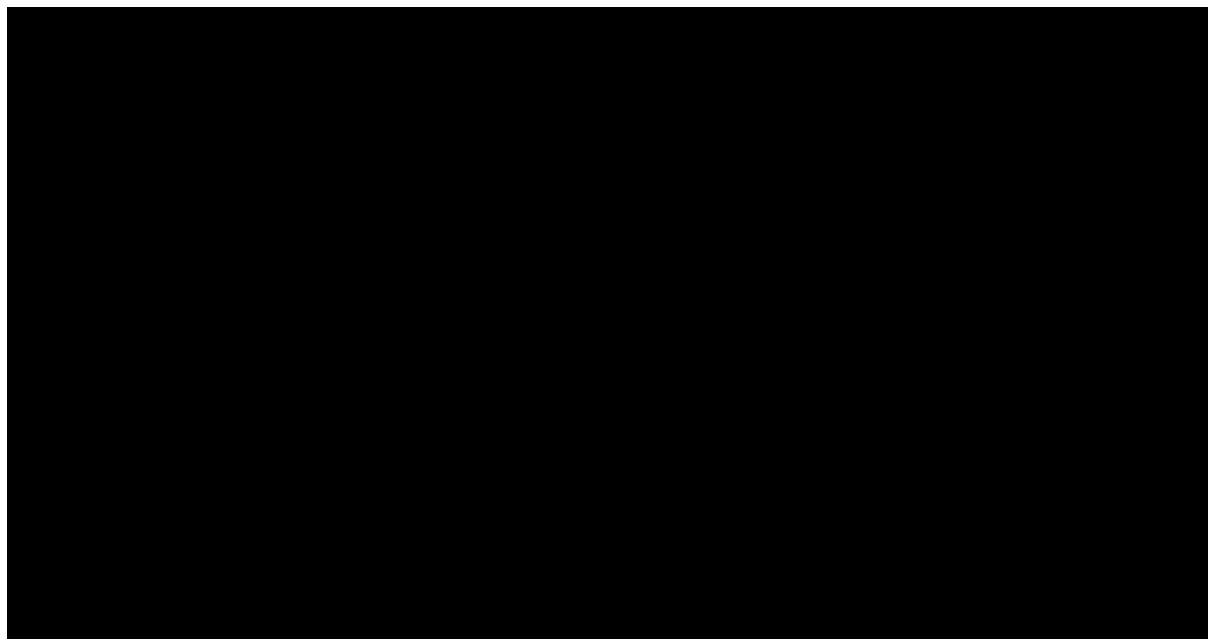


W pierwszym etapie analizy przeżycia, do danych OS z poziomu pacjenta dopasowano niezależne modele parametryczne. Dopasowane do estymatorów Kaplana-Meiera OS krzywe parametryczne przedstawiono graficznie poniżej, kolejno dla pembrolizumabu (Wykres 3) i TRAS+CHT (Wykres 4).

Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT.



Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii TRAS+CHT.



Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno dla PEMBRO+TRAS+CHT (Tabela 8) i komparatora (Tabela 9).

Tabela 8. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS, PEMBRO+TRAS+CHT.

| Model parametryczny    | AIC           | Ranking AIC | BIC           | Ranking BIC |
|------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| wykładniczy            | 2697,3        | 7           | 2700,9        | 5           |
| uogólniony gamma       | 2672,8        | 3           | 2683,9        | 3           |
| Gompertza              | 2697,1        | 6           | 2704,5        | 7           |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>2668,4</b> | <b>1</b>    | <b>2675,8</b> | <b>1</b>    |
| log-normalny           | 2670,8        | 2           | 2678,2        | 2           |
| Weibulla               | 2696,3        | 5           | 2703,6        | 6           |
| gamma                  | 2692,4        | 4           | 2699,7        | 4           |

Tabela 9. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS, TRAS+CHT.

| Model parametryczny    | AIC           | Ranking AIC | BIC           | Ranking BIC |
|------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| wykładniczy            | 2795,6        | 5           | 2799,3        | 4           |
| uogólniony gamma       | 2782,9        | 2           | 2794,0        | 3           |
| Gompertza              | 2796,0        | 6           | 2803,4        | 6           |
| <b>log-logistyczny</b> | <b>2776,7</b> | <b>1</b>    | <b>2784,1</b> | <b>1</b>    |
| log-normalny           | 2783,0        | 3           | 2790,3        | 2           |
| Weibulla               | 2796,3        | 7           | 2803,7        | 7           |
| gamma                  | 2794,1        | 4           | 2801,4        | 5           |

Zgodnie z oceną według kryteriów AIC i BIC, najlepszym dopasowaniem wykazuje się model log-logistyczny, zarówno w ramieniu ocenianej interwencji jak i komparatora. Jednakże w ocenie wizualnej, wybór modelu log-logistycznego w przypadku obu ramion wydaje się zbyt optymistyczny (zob. Wykres 3 dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT; Wykres 4 dla terapii TRAS+CHT). W przypadku krzywej log-logistycznej dopasowanej dla obu ramion różnica między ekstrapolowanymi krzywymi OS ulega znacznemu zmniejszeniu i staje się niemal identyczna po 10–12 latach, co może być uznane za klinicznie nieprawdopodobne.

W związku z powyższym, w kolejnym etapie przetestowano modele sklejane. Ocenę dopasowania według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli *spline* przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno dla ocenianej interwencji (Tabela 10) oraz komparatora (Tabela 11).

Tabela 10. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz ocena dopasowania rozkładów sklepanych wg kryteriów AIC i BIC – OS, PEMBRO+TRAS+CHT.

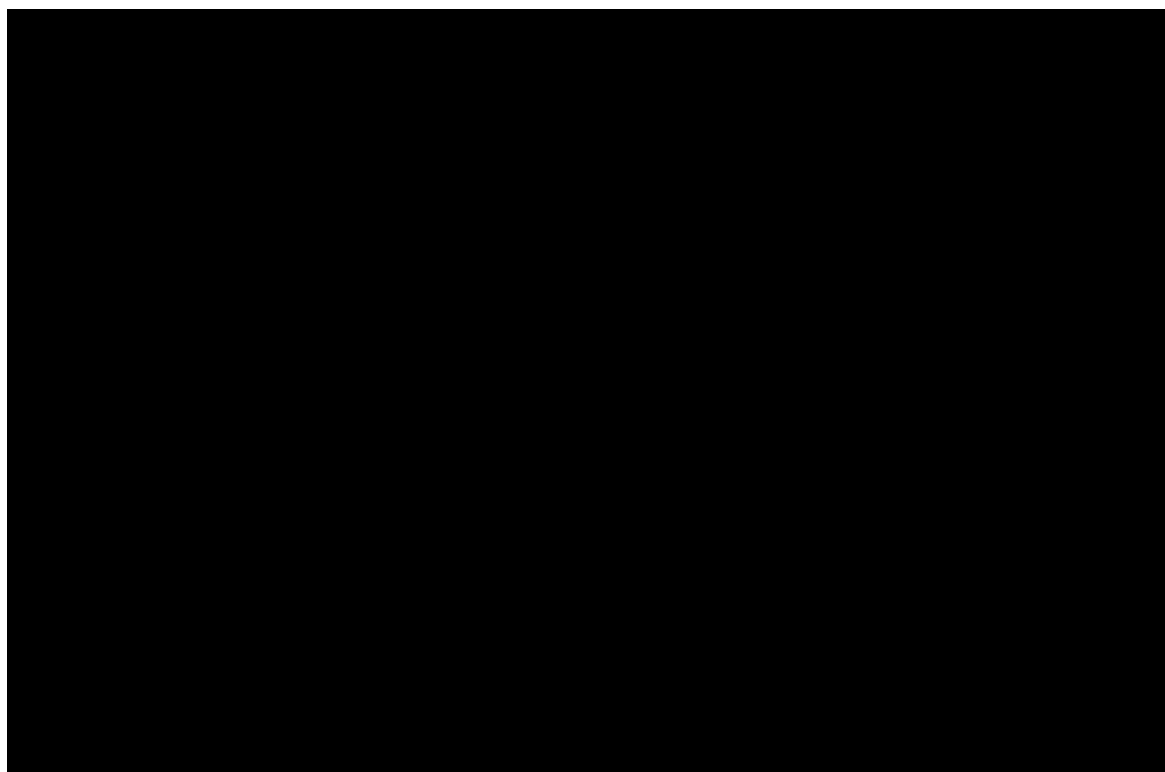
| Model <i>spline</i>                       | AIC           | Ranking AIC | BIC           | Ranking BIC |
|-------------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł        | 2669.7        | 8           | 2680.8        | 5           |
| Proporcjonalnych hazardów, 2 węzły        | 2664.3        | 4           | 2679.1        | 2           |
| <b>Proporcjonalnych hazardów, 3 węzły</b> | <b>2662.7</b> | <b>1</b>    | <b>2681.2</b> | <b>6</b>    |
| <b>Proporcjonalnych szans, 1 węzeł</b>    | <b>2666.7</b> | <b>7</b>    | <b>2677.8</b> | <b>1</b>    |
| Proporcjonalnych szans, 2 węzły           | 2665.0        | 5           | 2679.8        | 3           |
| Proporcjonalnych szans, 3 węzły           | 2663.5        | 2           | 2682.0        | 7           |
| Rozkład normalny, 1 węzeł                 | 2672.8        | 9           | 2683.9        | 9           |
| Rozkład normalny, 2 węzły                 | 2665.4        | 6           | 2680.2        | 4           |
| Rozkład normalny, 3 węzły                 | 2663.7        | 3           | 2682.1        | 8           |

Tabela 11. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz ocena dopasowania rozkładów sklepanych wg kryteriów AIC i BIC – OS, TRAS+CHT.

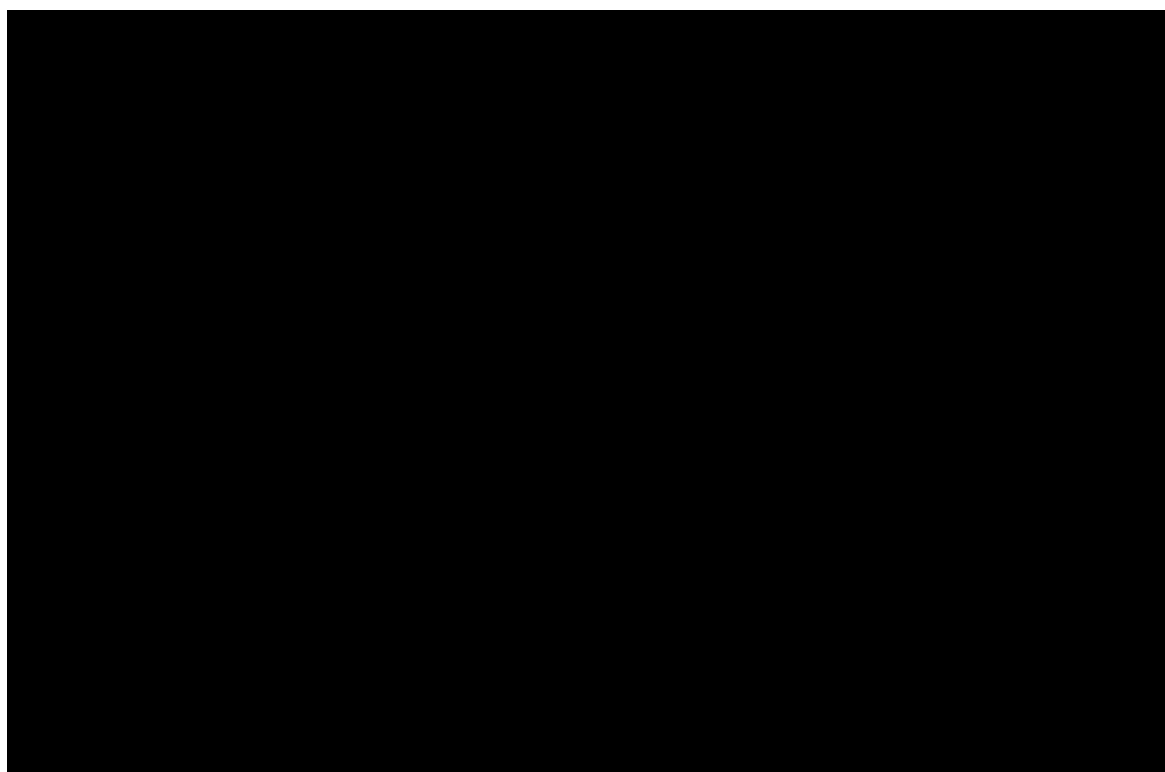
| Model <i>spline</i>                    | AIC           | Ranking AIC | BIC           | Ranking BIC |
|----------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł     | 2781.6        | 8           | 2792.6        | 2           |
| Proporcjonalnych hazardów, 2 węzły     | 2778.6        | 3           | 2793.3        | 4           |
| Proporcjonalnych hazardów, 3 węzły     | 2780.2        | 5           | 2798.7        | 7           |
| <b>Proporcjonalnych szans, 1 węzeł</b> | <b>2778.5</b> | <b>2</b>    | <b>2789.6</b> | <b>1</b>    |
| Proporcjonalnych szans, 2 węzły        | 2778.6        | 4           | 2793.3        | 5           |
| Proporcjonalnych szans, 3 węzły        | 2780.6        | 7           | 2799.0        | 9           |
| Rozkład normalny, 1 węzeł              | 2782.3        | 9           | 2793.3        | 6           |
| <b>Rozkład normalny, 2 węzły</b>       | <b>2778.2</b> | <b>1</b>    | <b>2793.0</b> | <b>3</b>    |
| Rozkład normalny, 3 węzły              | 2780.4        | 6           | 2798.9        | 8           |

Dla ramienia pembrolizumabu skojarzonego z trastuzumabem i chemioterapią najlepszym dopasowaniem według kryteriów AIC i BIC wykazał się model proporcjonalnych hazardów (3 węzły) oraz model proporcjonalnych szans (1 węzeł), natomiast dla ramienia komparatora - model proporcjonalnych szans (1 węzeł) oraz model zakładający rozkład normalny (2 węzły). Krzywe te mogą jednak prowadzić do zbyt optymistycznej ekstrapolacji długoterminowej (zob. Wykres 5 i Wykres 6).

Wykres 5. Dopasowanie modeli sklejanych do danych OS dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT.



Wykres 6. Dopasowanie modeli sklejanych do danych OS dla terapii TRAS+CHT.



KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq$  1



W tabelach poniżej podsumowano krótko- i długookresowe projekcje przeżycia całkowitego dla poszczególnych modeli parametrycznych i sklejanych w wybranych punktach czasowych (1-10 lat) dla ramienia TRAS+CHT (Tabela 12) oraz PEMBRO+TRAS+CHT (Tabela 13).

Tabela 12. Rozkład OS dla poszczególnych modeli parametrycznych, TRAS+CHT.

| Model parametryczny                           | Odsetek przeżycia całkowitego w punkcie czasowym |            |            |            |            |           |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
|                                               | Rok 1                                            | Rok 2      | Rok 3      | Rok 4      | Rok 5      | Rok 10    |
| <b>Estymator Kaplana-Meiera (KEYNOTE-811)</b> | <b>61%</b>                                       | <b>35%</b> | <b>23%</b> | <b>16%</b> | <b>15%</b> | <b>-</b>  |
| <b>Standardowe modele parametryczne</b>       |                                                  |            |            |            |            |           |
| wykładniczy                                   | 63%                                              | 40%        | 25%        | 16%        | 10%        | 1%        |
| gamma                                         | 65%                                              | 40%        | 24%        | 14%        | 9%         | 1%        |
| uogólniony gamma                              | 62%                                              | 38%        | 24%        | 17%        | 12%        | 3%        |
| Gompertza                                     | 61%                                              | 39%        | 25%        | 17%        | 12%        | 3%        |
| log-logistyczny                               | 62%                                              | 36%        | 23%        | 16%        | 12%        | 5%        |
| log-normalny                                  | 61%                                              | 37%        | 25%        | 18%        | 13%        | 4%        |
| Weibulla                                      | 65%                                              | 40%        | 25%        | 15%        | 9%         | 1%        |
| <b>Modele sklejane</b>                        |                                                  |            |            |            |            |           |
| Proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł            | 61%                                              | 37%        | 25%        | 17%        | 12%        | 3%        |
| <b>Proporcjonalnych hazardów, 2 węzły</b>     | <b>62%</b>                                       | <b>35%</b> | <b>24%</b> | <b>17%</b> | <b>13%</b> | <b>4%</b> |
| Proporcjonalnych hazardów, 3 węzły            | 62%                                              | 35%        | 24%        | 17%        | 13%        | 4%        |
| Proporcjonalnych szans, 1 węzeł               | 62%                                              | 36%        | 24%        | 17%        | 13%        | 5%        |
| Proporcjonalnych szans, 2 węzły               | 62%                                              | 35%        | 24%        | 18%        | 14%        | 6%        |
| Proporcjonalnych szans, 3 węzły               | 61%                                              | 35%        | 24%        | 17%        | 14%        | 6%        |
| Rozkład normalny, 1 węzeł                     | 62%                                              | 38%        | 24%        | 16%        | 12%        | 3%        |
| Rozkład normalny, 2 węzły                     | 62%                                              | 35%        | 24%        | 17%        | 13%        | 5%        |
| Rozkład normalny, 3 węzły                     | 61%                                              | 35%        | 24%        | 17%        | 13%        | 5%        |

Tabela 13. Rozkład OS dla poszczególnych modeli parametrycznych, PEMBRO+TRAS+CHT.

| Model parametryczny                           | Odsetek przeżycia całkowitego w punkcie czasowym |            |            |            |            |          |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|
|                                               | Rok 1                                            | Rok 2      | Rok 3      | Rok 4      | Rok 5      | Rok 10   |
| <b>Estymator Kaplana-Meiera (KEYNOTE-811)</b> | <b>69%</b>                                       | <b>43%</b> | <b>29%</b> | <b>24%</b> | <b>22%</b> | <b>-</b> |
| <b>Standardowe modele parametryczne</b>       |                                                  |            |            |            |            |          |
| wykładniczy                                   | 70%                                              | 48%        | 34%        | 23%        | 16%        | 3%       |
| gamma                                         | 73%                                              | 49%        | 33%        | 21%        | 14%        | 1%       |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

| Model parametryczny                       | Odsetek przeżycia całkowitego w punkcie czasowym |            |            |            |            |            |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                           | Rok 1                                            | Rok 2      | Rok 3      | Rok 4      | Rok 5      | Rok 10     |
| uogólniony gamma                          | 70%                                              | 46%        | 32%        | 24%        | 18%        | 6%         |
| Gompertza                                 | 67%                                              | 47%        | 34%        | 25%        | 19%        | 6%         |
| log-logistyczny                           | 71%                                              | 45%        | 30%        | 22%        | 16%        | 6%         |
| log-normalny                              | 70%                                              | 46%        | 32%        | 23%        | 18%        | 6%         |
| Weibulla                                  | 72%                                              | 49%        | 33%        | 22%        | 14%        | 2%         |
| Modele sklejane                           |                                                  |            |            |            |            |            |
| Proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł        | 69%                                              | 44%        | 32%        | 24%        | 19%        | 7%         |
| <b>Proporcjonalnych hazardów, 2 węzły</b> | <b>71%</b>                                       | <b>42%</b> | <b>30%</b> | <b>25%</b> | <b>21%</b> | <b>11%</b> |
| Proporcjonalnych hazardów, 3 węzły        | 72%                                              | 42%        | 29%        | 24%        | 22%        | 14%        |
| Proporcjonalnych szans, 1 węzeł           | 70%                                              | 44%        | 31%        | 24%        | 19%        | 8%         |
| Proporcjonalnych szans, 2 węzły           | 71%                                              | 43%        | 31%        | 24%        | 20%        | 11%        |
| Proporcjonalnych szans, 3 węzły           | 72%                                              | 42%        | 30%        | 25%        | 21%        | 13%        |
| Rozkład normalny, 1 węzeł                 | 70%                                              | 46%        | 32%        | 23%        | 18%        | 6%         |
| Rozkład normalny, 2 węzły                 | 71%                                              | 43%        | 31%        | 25%        | 20%        | 10%        |
| Rozkład normalny, 3 węzły                 | 72%                                              | 42%        | 30%        | 25%        | 21%        | 13%        |

Jak wspomniano powyżej w rozdziale, zgodnie z kryteriami AIC i BIC, najlepszą jakością dopasowania do danych w horyzoncie obserwacji przeżycia w badaniu cechują się modele parametryczne: log-logistyczny (najlepsze dopasowanie dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT), jednak ponieważ różnica między ekstrapolowanymi krzywymi OS ulega znacznemu zmniejszeniu i staje się niemal identyczna po 10–12 latach, w przypadku obu ramion przyjęcie modelu log-logistycznego uznano za zbyt optymistyczne i klinicznie nieprawdopodobne.

Również w przypadku rozkładów sklejanych, krzywe najlepiej dopasowane do danych według kryteriów AIC i BIC wykazują zbyt optymistyczne, mało realistyczne wyniki długookresowe (model proporcjonalnych hazardów (3 węzły) oraz model proporcjonalnych szans (1 węzeł) dla ramienia PEMBRO+TRAS+CHT, model proporcjonalnych szans (1 węzeł) oraz model zakładający rozkład normalny (2 węzły) dla TRAS+CHT).

Ostatecznie w oparciu o ocenę wizualną, kryteria AIC/BIC oraz wiarygodność długookresowych projekcji przeżycia uznano, że **najlepszym dopasowaniem** wykazuje się **model proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach**, zarówno dla ramienia PEMBRO+TRAS+CHT, jak i TRAS+CHT. Predykcja przeżycia po 5 latach

leczenia pembrolizumabem (21%) jest zbliżona do estymatora K-M dla tego samego okresu (22%). Krzywe te wykorzystano zatem do modelowania OS w analizie podstawowej. Alternatywne modele przeżycia testowano w ramach analizy wrażliwości.

Celem zapewnienia, by w żadnym cyklu modelu śmiertelność chorych na GC/GEJ nie była niższa niż umieralność w populacji ogólnej, w modelu wprowadzono dodatkowo korektę krzywych OS polegającą na przyjęciu w każdym cyklu maksimum z ryzyka zgonu chorych z modelowanej kohorty (wyznaczonego zgodnie z modelem OS) oraz ryzyka zgonu w populacji ogólnej dla danego wieku i rozkładu płci kohorty chorych (zaczerniętego z opracowania „Trwanie życia w 2024 r.”; *GUS 2025*). W analizie podstawowej korekta ta w znikomym stopniu wpływała na przebieg krzywych i tym samym wyniki analizy. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej przedstawiono w Załączniku 14.3.

### 5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

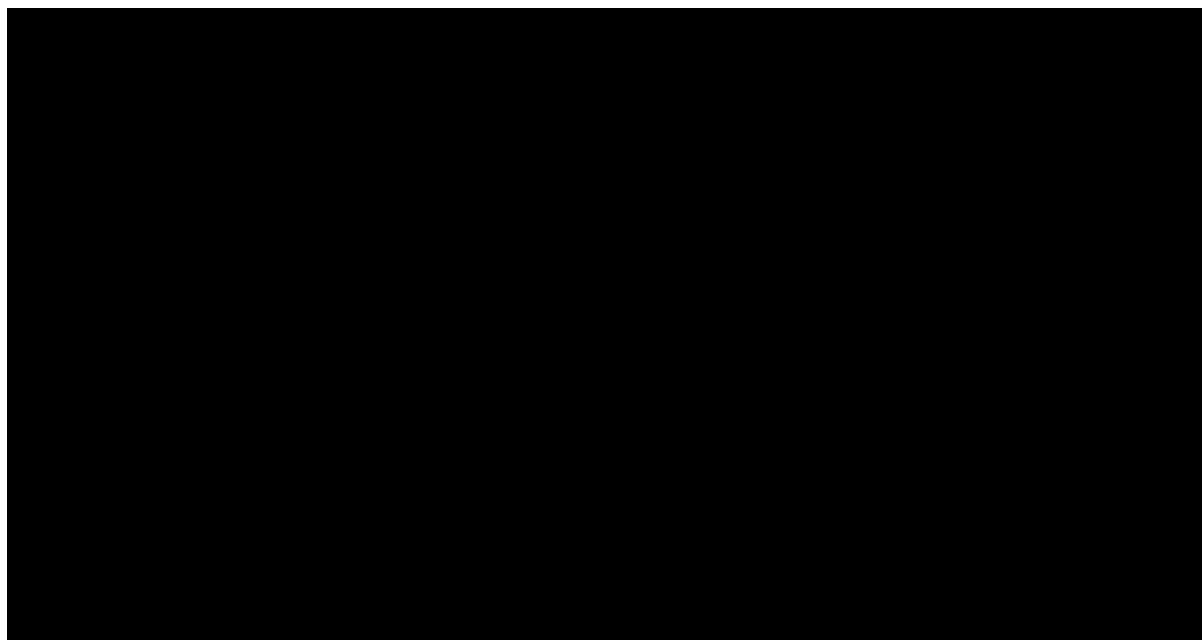
Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), była drugim głównym punktem końcowym badania *KEYNOTE-811*. Do daty odcięcia danych w analizie końcowej (20 marca 2024 r.; *EPAR KEYTRUDA 2024*), w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1  $\geq 1$  mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 10,9 (95% CI: 8,5; 12,5) miesięcy w ramieniu ocenianej interwencji oraz 7,3 (95% CI: 6,8; 8,4) w ramieniu komparatora (wartość hazardu względnego wyniosła 0,72 [95% CI: 0,60; 0,87]). Wykresy estymatora Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ , w ramionach leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią (TRAS+CHT nazywane w badaniu SoC) oraz trastuzumabem i chemioterapią (tj. SoC) badania *KEYNOTE-811*, przedstawia Wykres 7.

Wykres 7. Estymator Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji z ekspresją PD-L1  $\geq 1$  badania KEYNOTE-811

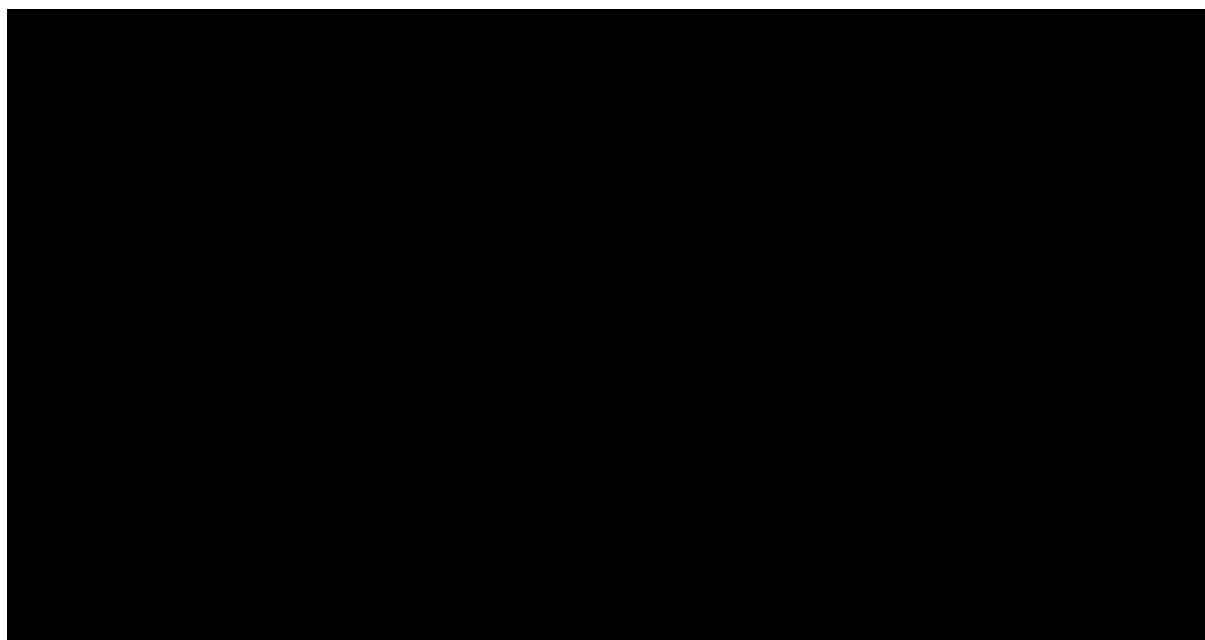


W pierwszym kroku modelowania przeżycia, do danych PFS z poziomu pacjenta dopasowano niezależne modele parametryczne. Dopasowane do estymatorów Kaplana-Meiera PFS krzywe parametryczne przedstawiono graficznie poniżej, kolejno dla PEMBRO+TRAS+CHT (Wykres 8) i TRAS+CHT (Wykres 9).

Wykres 8. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT.



Wykres 9. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii TRAS+CHT.



Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno dla PEMBRO+TRAS+CHT (Tabela 14) i komparatora (Tabela 15).

Tabela 14. Wartości parametrów krzywych PFS oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS, PEMBRO+TRAS+CHT.

| Model parametryczny     | AIC           | Ranking AIC | BIC           | Ranking BIC |
|-------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| wykładniczy             | 2421,4        | 5           | 2425,1        | 5           |
| <b>uogólniony gamma</b> | <b>2360,2</b> | <b>1</b>    | <b>2371,3</b> | <b>1</b>    |
| Gompertza               | 2390,0        | 4           | 2397,4        | 4           |
| log-logistyczny         | 2369,0        | 3           | 2376,4        | 3           |
| log-normalny            | 2368,9        | 2           | 2376,3        | 2           |
| Weibulla                | 2421,4        | 6           | 2428,8        | 6           |
| gamma                   | 2423,4        | 7           | 2430,8        | 7           |

Tabela 15. Wartości parametrów krzywych PFS oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS, TRAS+CHT.

| Model parametryczny | AIC    | Ranking AIC | BIC    | Ranking BIC |
|---------------------|--------|-------------|--------|-------------|
| wykładniczy         | 2306,2 | 5           | 2309,9 | 5           |
| uogólniony gamma    | 2254,5 | 2           | 2265,6 | 3           |
| Gompertza           | 2283,7 | 4           | 2291,1 | 4           |

| Model parametryczny | AIC    | Ranking AIC | BIC    | Ranking BIC |
|---------------------|--------|-------------|--------|-------------|
| log-logistyczny     | 2250,1 | 1           | 2257,5 | 1           |
| log-normalny        | 2255,8 | 3           | 2263,1 | 2           |
| Weibulla            | 2308,0 | 7           | 2315,4 | 7           |
| gamma               | 2307,0 | 6           | 2314,4 | 6           |

Zgodnie z oceną według kryteriów AIC i BIC, najlepszym dopasowaniem dla ramienia ocenianej interwencji wykazuje się rozkład uogólniony gamma, niemniej jednak w ocenie wizualnej wykazuje on słabe dopasowanie w końcowej części ogona krzywej. W ramieniu komparatora według kryteriów AIC i BIC, najlepszym dopasowaniem wykazał się model log-logistyczny, jednakże również w tym przypadku w ocenie wizualnej wykazywał on gorsze dopasowanie, zwłaszcza w końcowej części krzywej.

W kolejnym etapie testowano modele sklejane (*spline*). Ocenę dopasowania według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli *spline* przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno dla ocenianej interwencji (Tabela 16) oraz komparatora (Tabela 17).

Tabela 16. Wartości parametrów krzywych PFS oraz ocena dopasowania rozkładów sklepanych wg kryteriów AIC i BIC – OS, PEMBRO+TRAS+CHT.

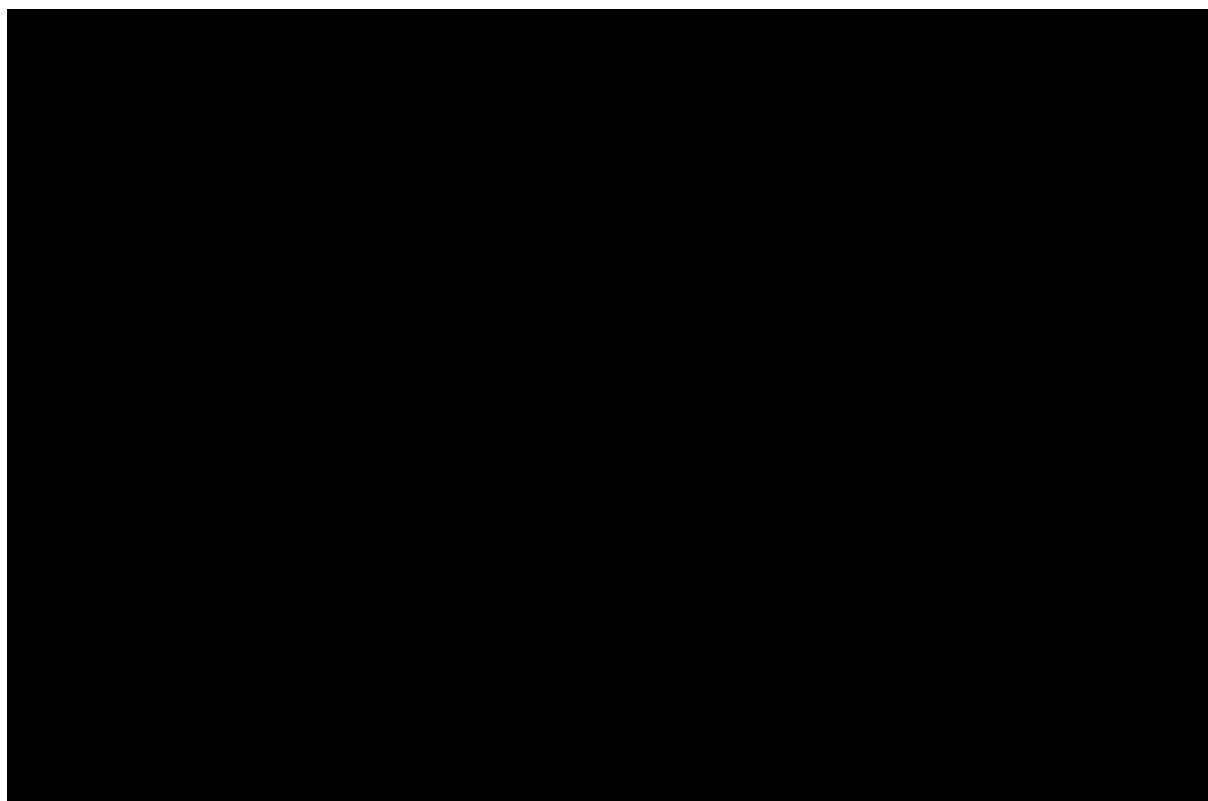
| Model <i>spline</i>                       | AIC           | Ranking AIC | BIC           | Ranking BIC |
|-------------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł        | 2351,8        | 7           | 2362,9        | 2           |
| <b>Proporcjonalnych hazardów, 2 węzły</b> | <b>2347,3</b> | <b>2</b>    | <b>2362,1</b> | <b>1</b>    |
| Proporcjonalnych hazardów, 3 węzły        | 2347,8        | 3           | 2366,3        | 6           |
| Proporcjonalnych szans, 1 węzeł           | 2354,0        | 8           | 2365,1        | 7           |
| Proporcjonalnych szans, 2 węzły           | 2349,6        | 6           | 2364,4        | 4           |
| Proporcjonalnych szans, 3 węzły           | 2348,8        | 5           | 2367,3        | 8           |
| Rozkład normalny, 1 węzeł                 | 2360,4        | 9           | 2371,5        | 9           |
| Rozkład normalny, 2 węzły                 | 2348,6        | 4           | 2363,4        | 3           |
| <b>Rozkład normalny, 3 węzły</b>          | <b>2347,2</b> | <b>1</b>    | <b>2365,7</b> | <b>5</b>    |

Tabela 17. Wartości parametrów krzywych PFS oraz ocena dopasowania rozkładów sklepanych wg kryteriów AIC i BIC – OS, TRAS+CHT.

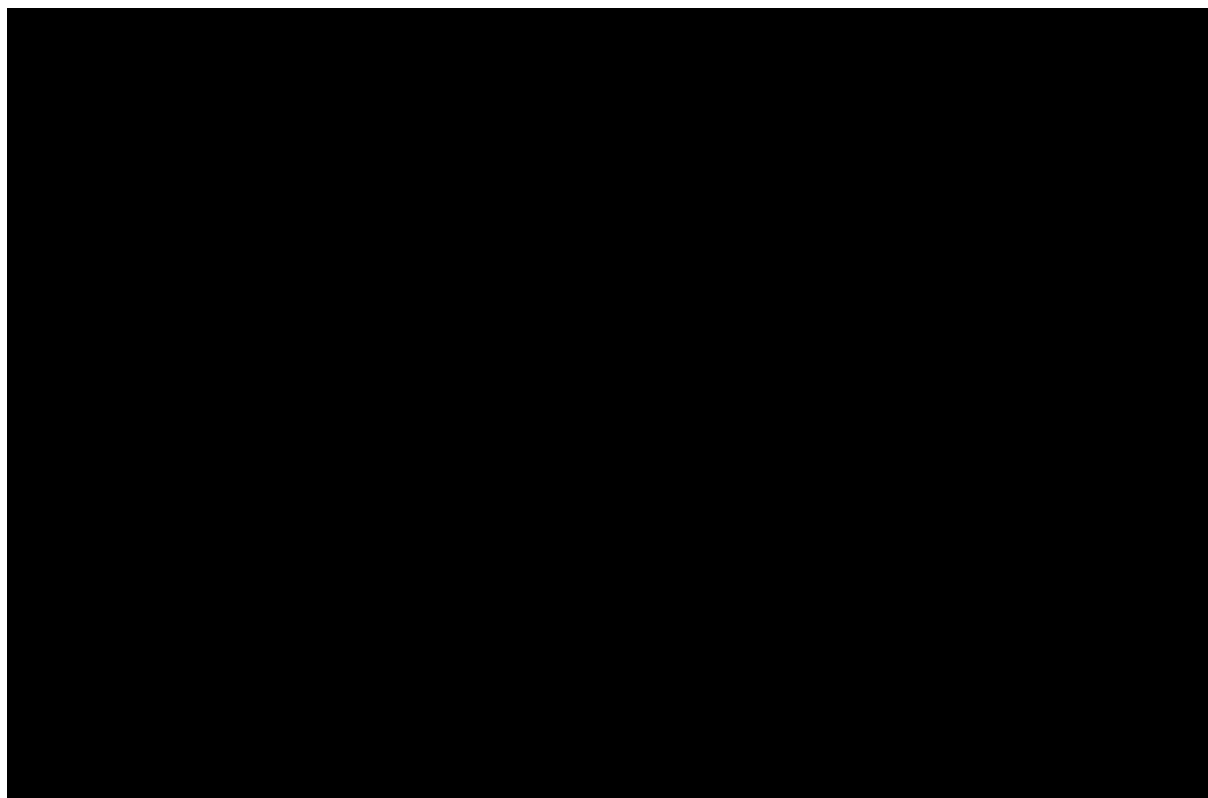
| Model <i>spline</i>                       | AIC           | Ranking AIC | BIC           | Ranking BIC |
|-------------------------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| Proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł        | 2248,6        | 8           | 2259,7        | 5           |
| <b>Proporcjonalnych hazardów, 2 węzły</b> | <b>2243,1</b> | <b>1</b>    | <b>2257,9</b> | <b>1</b>    |
| Proporcjonalnych hazardów, 3 węzły        | 2244,6        | 2           | 2263,0        | 6           |
| Proporcjonalnych szans, 1 węzeł           | 2247,0        | 7           | 2258,1        | 2           |
| <b>Proporcjonalnych szans, 2 węzły</b>    | <b>2244,8</b> | <b>3</b>    | <b>2259,6</b> | <b>3</b>    |
| Proporcjonalnych szans, 3 węzły           | 2245,8        | 6           | 2264,2        | 8           |
| Rozkład normalny, 1 węzeł                 | 2255,4        | 9           | 2266,4        | 9           |
| Rozkład normalny, 2 węzły                 | 2244,9        | 4           | 2259,6        | 4           |
| Rozkład normalny, 3 węzły                 | 2244,9        | 5           | 2263,4        | 7           |

Dla ramienia pembrolizumabu skojarzonego z trastuzumabem i chemioterapią, najlepszym dopasowaniem według kryteriów AIC i BIC cechowały się: model proporcjonalnych hazardów (2 węzły) oraz model z rozkładem normalnym czasu przeżycia bez progresji (3 węzły). Dla ramienia TRAS+CHT, tak jak w ramieniu interwencji, najlepszym dopasowaniem wykazał się model proporcjonalnych hazardów (2 węzeł), a także model proporcjonalnych szans (2 węzły). Modele te charakteryzowały się również dobrym dopasowaniem w ocenie wizualnej (zob. Wykres 10 i Wykres 11).

Wykres 10. Dopasowanie modeli sklejanych do danych PFS dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT.



Wykres 11. Dopasowanie modeli sklejanych do danych PFS dla terapii TRAS+CHT.



KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$



W tabelach poniżej podsumowano krótko- i długookresowe projekcje PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych i sklepanych w wybranych punktach czasowych (1-10 lat) dla ramienia TRAS+CHT (Tabela 18) oraz PEMBRO+TRAS+CHT (Tabela 19).

Tabela 18. Rozkład PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych, TRAS+CHT.

| Model parametryczny                           | Odsetek przeżycia całkowitego w punkcie czasowym |            |            |            |           |           |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|
|                                               | Rok 1                                            | Rok 2      | Rok 3      | Rok 4      | Rok 5     | Rok 10    |
| <b>Estymator Kaplana-Meiera (KEYNOTE-811)</b> | <b>33%</b>                                       | <b>14%</b> | <b>11%</b> | <b>9%</b>  | <b>9%</b> | <b>-</b>  |
| <b>Standardowe modele parametryczne</b>       |                                                  |            |            |            |           |           |
| Wykładniczy                                   | 42%                                              | 18%        | 7%         | 3%         | 1%        | 0%        |
| Gamma                                         | 36%                                              | 17%        | 10%        | 7%         | 5%        | 2%        |
| uogólniony gamma                              | 37%                                              | 19%        | 12%        | 9%         | 7%        | 4%        |
| Gompertza                                     | 34%                                              | 14%        | 8%         | 5%         | 4%        | 1%        |
| log-logistyczny                               | 37%                                              | 16%        | 9%         | 5%         | 3%        | 1%        |
| log-normalny                                  | 42%                                              | 18%        | 8%         | 3%         | 2%        | 0%        |
| Weibulla                                      | 42%                                              | 17%        | 7%         | 3%         | 1%        | 0%        |
| <b>Modele sklepane</b>                        |                                                  |            |            |            |           |           |
| Proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł            | 33%                                              | 17%        | 12%        | 9%         | 7%        | 2%        |
| <b>Proporcjonalnych hazardów, 2 węzły</b>     | <b>31%</b>                                       | <b>16%</b> | <b>12%</b> | <b>10%</b> | <b>8%</b> | <b>4%</b> |
| Proporcjonalnych hazardów, 3 węzły            | 31%                                              | 16%        | 12%        | 10%        | 8%        | 5%        |
| Proporcjonalnych szans, 1 węzeł               | 34%                                              | 16%        | 10%        | 7%         | 6%        | 2%        |
| Proporcjonalnych szans, 2 węzły               | 32%                                              | 17%        | 12%        | 9%         | 7%        | 4%        |
| Proporcjonalnych szans, 3 węzły               | 31%                                              | 16%        | 12%        | 9%         | 8%        | 5%        |
| Rozkład normalny, 1 węzeł                     | 36%                                              | 17%        | 10%        | 7%         | 5%        | 1%        |
| Rozkład normalny, 2 węzły                     | 32%                                              | 17%        | 12%        | 9%         | 7%        | 3%        |
| Rozkład normalny, 3 węzły                     | 31%                                              | 16%        | 12%        | 10%        | 8%        | 5%        |

Tabela 19. Rozkład PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych, PEMBRO+TRAS+CHT.

| Model parametryczny                           | Odsetek przeżycia całkowitego w punkcie czasowym |            |            |            |            |          |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|
|                                               | Rok 1                                            | Rok 2      | Rok 3      | Rok 4      | Rok 5      | Rok 10   |
| <b>Estymator Kaplana-Meiera (KEYNOTE-811)</b> | <b>46%</b>                                       | <b>24%</b> | <b>19%</b> | <b>17%</b> | <b>17%</b> | <b>-</b> |
| <b>Standardowe modele parametryczne</b>       |                                                  |            |            |            |            |          |
| Wykładniczy                                   | 55%                                              | 31%        | 17%        | 9%         | 5%         | 0%       |
| Gamma                                         | 47%                                              | 28%        | 20%        | 15%        | 12%        | 6%       |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

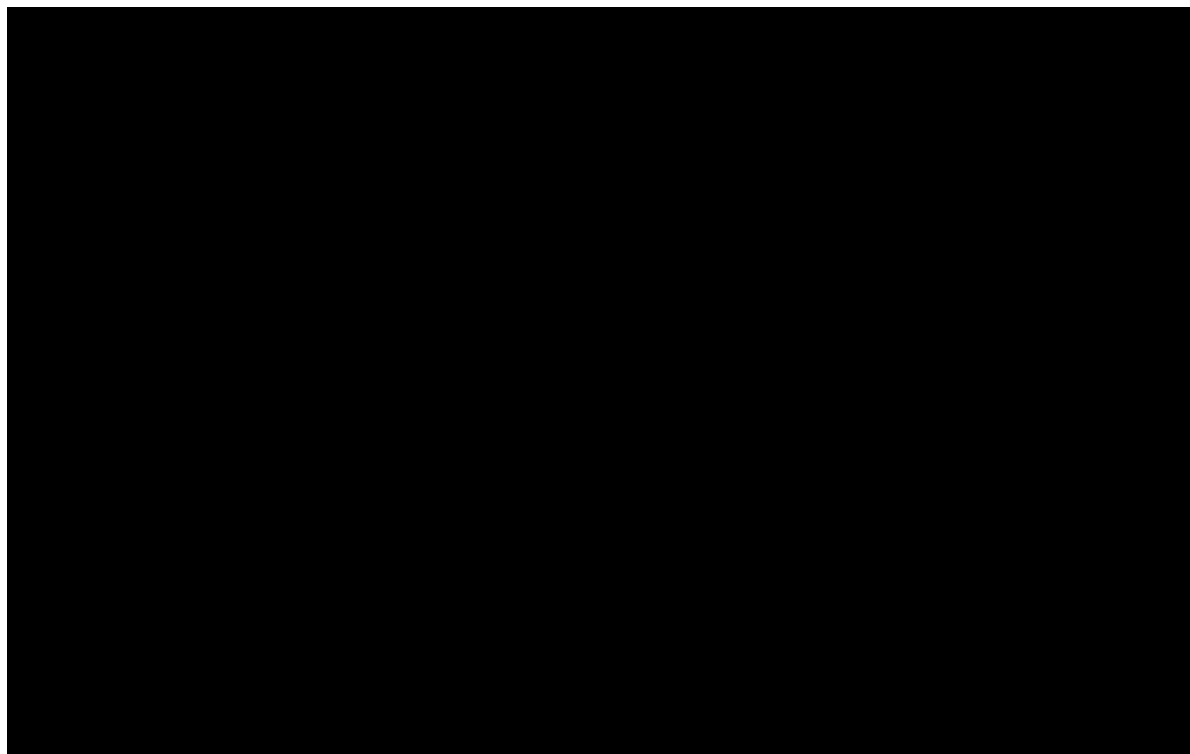
| Model parametryczny                       | Odsetek przeżycia całkowitego w punkcie czasowym |            |            |            |            |            |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|                                           | Rok 1                                            | Rok 2      | Rok 3      | Rok 4      | Rok 5      | Rok 10     |
| uogólniony gamma                          | 48%                                              | 29%        | 21%        | 17%        | 15%        | 11%        |
| Gompertza                                 | 48%                                              | 25%        | 16%        | 11%        | 8%         | 3%         |
| log-logistyczny                           | 50%                                              | 28%        | 17%        | 12%        | 9%         | 3%         |
| log-normalny                              | 54%                                              | 31%        | 18%        | 11%        | 6%         | 1%         |
| Weibulla                                  | 55%                                              | 31%        | 17%        | 9%         | 5%         | 0%         |
| Modele sklejane                           |                                                  |            |            |            |            |            |
| Proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł        | 44%                                              | 27%        | 21%        | 17%        | 15%        | 8%         |
| <b>Proporcjonalnych hazardów, 2 węzły</b> | <b>43%</b>                                       | <b>25%</b> | <b>20%</b> | <b>18%</b> | <b>16%</b> | <b>11%</b> |
| Proporcjonalnych hazardów, 3 węzły        | 44%                                              | 24%        | 20%        | 18%        | 16%        | 12%        |
| Proporcjonalnych szans, 1 węzeł           | 45%                                              | 27%        | 20%        | 16%        | 13%        | 7%         |
| Proporcjonalnych szans, 2 węzły           | 43%                                              | 26%        | 20%        | 18%        | 16%        | 10%        |
| Proporcjonalnych szans, 3 węzły           | 44%                                              | 25%        | 20%        | 18%        | 16%        | 12%        |
| Rozkład normalny, 1 węzeł                 | 46%                                              | 28%        | 20%        | 16%        | 13%        | 6%         |
| Rozkład normalny, 2 węzły                 | 43%                                              | 26%        | 21%        | 18%        | 16%        | 10%        |
| Rozkład normalny, 3 węzły                 | 44%                                              | 25%        | 20%        | 18%        | 16%        | 12%        |

W oparciu o ocenę wizualną, kryteria AIC/BIC uznano, że **najlepszym dopasowaniem** wykazuje się **model proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach**, zarówno dla ramienia PEMBRO+TRAS+CHT, jak i TRAS+CHT.

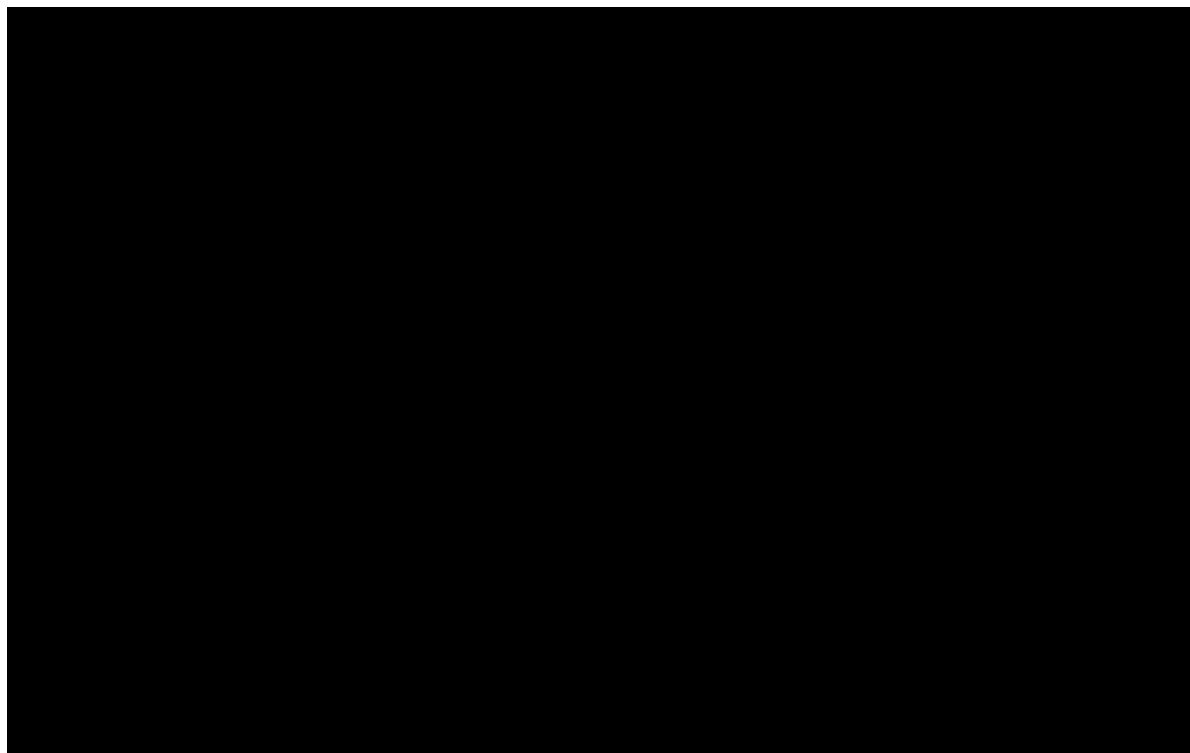
### 5.2.3 Ekstrapolacja krzywych OS i PFS – ograniczenia

Ekstrapolacja krzywych przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wiąże się z istotnymi niepewnościami. Pomimo dobrego dopasowania wybranych modeli do krzywych Kaplana-Meiera na podstawie kryteriów AIC/BIC oraz oceny wizualnej, ekstrapolowane krzywe OS i PFS przecinały się po około 10 latach dla obu ramion badania. Innymi słowy, po około 10 latach wartość PFS staje się wyższa niż wartość OS, niezależnie od stosowanego schematu leczenia (zob. Wykres 12, Wykres 13), co jest nielogiczne z klinicznego punktu widzenia – oznaczałoby to, że więcej pacjentów nie doświadcza progresji choroby niż ogólnie przeżywa. Taka sytuacja wynika z przyjętych założeń modelowych, w tym z wypłaszczenia krzywych PFS i doboru funkcji dopasowujących.

Wykres 12. Krzywe KM oraz modele PFS i OS wybrane do analizy podstawowej (model proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach), PEMBRO+TRAS+CHT.



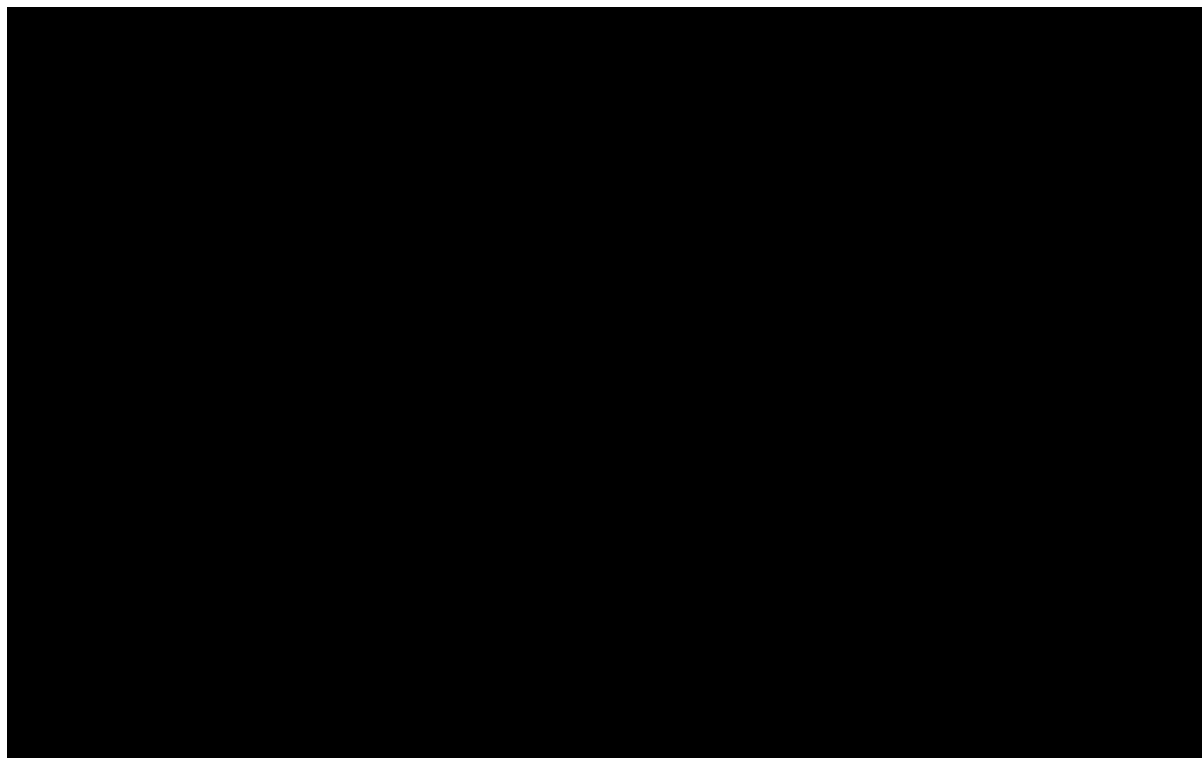
Wykres 13. Krzywe KM oraz modele PFS i OS wybrane do analizy podstawowej (model proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach), TRAS+CHT.



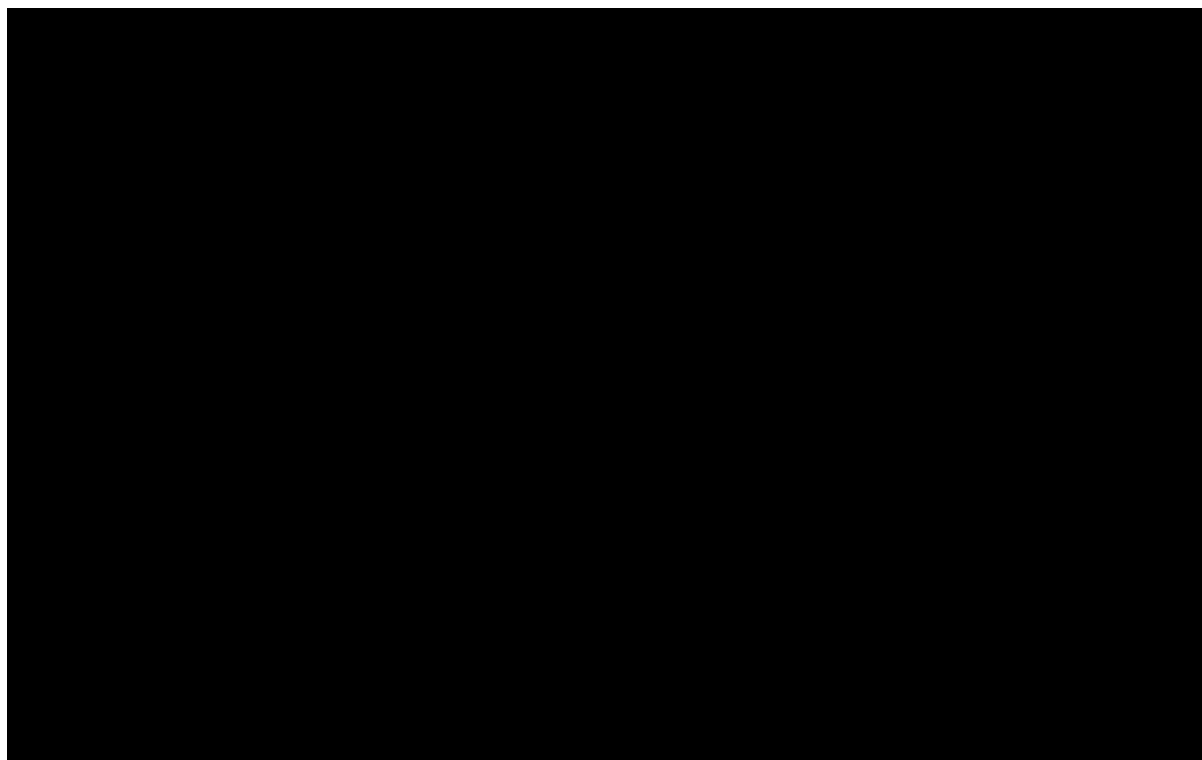
Modelowanie PFS jako równego OS po punkcie przecięcia krzywych oznacza, że prawdopodobieństwo progresji choroby po około 10 latach wynosi zero. Ponieważ nie istnieją dane kliniczne ani walidacja, które sugerowałyby, że taki scenariusz nie jest prawdopodobny, w analizie podstawowej pozostano przy wybranych powyżej modelach.

W celu rozwiązania problemu przecinających się krzywych, w analizie wrażliwości testowano alternatywne podejście do ekstrapolacji, tj. zastosowanie oddzielnie dopasowanego modelu proporcjonalnego ilorazu szans z 3 węzłami dla OS – w przypadku wyboru tych modeli krzywe OS i PFS nie przecinają się dla żadnego z ramion leczenia (zob. Wykres 14 i Wykres 15).

Wykres 14. Krzywe KM oraz modele PFS i OS testowane w analizie wrażliwości (model proporcjonalnego ilorazu szans o 3 węzłach), PEMBRO+TRAS+CHT.



Wykres 15. Krzywe KM oraz modele PFS i OS testowane w analizie wrażliwości (model proporcjonalnego ilorazu szans o 3 węzłach), TRAS+CHT.

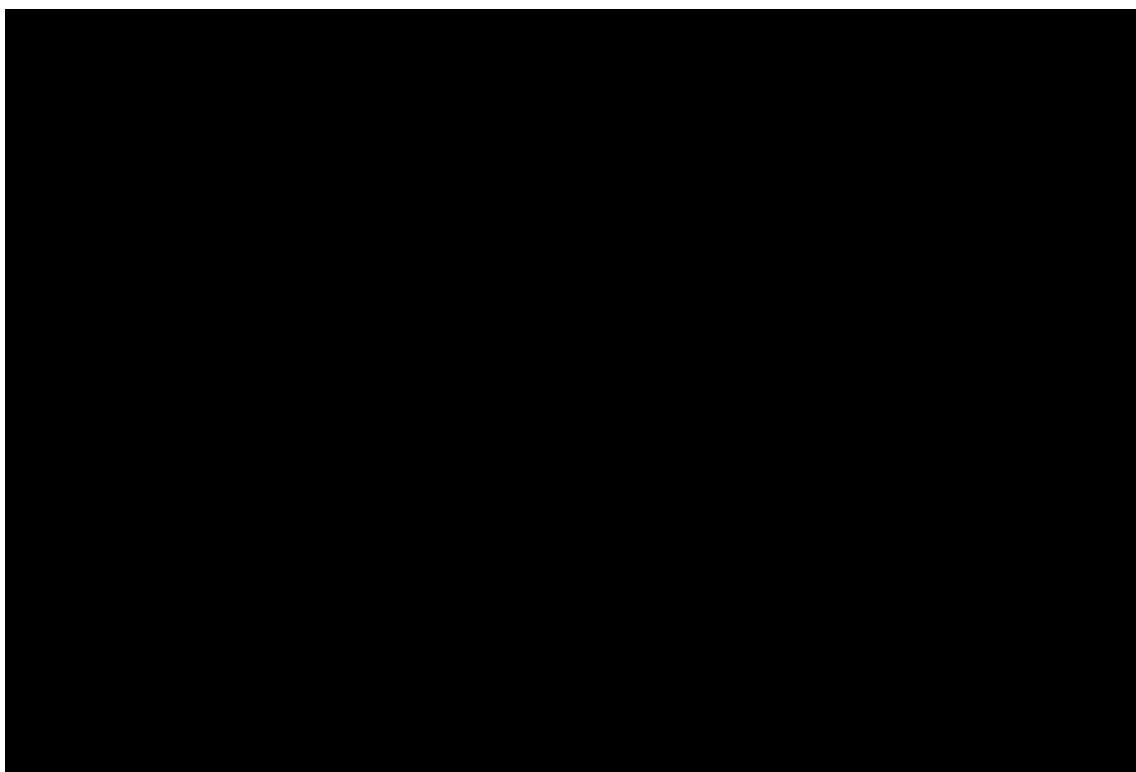


Na podstawie niezależnej estymacji krzywych przeżycia dla ramienia ocenianej interwencji i komparatora, długości okresu obserwacji oraz wcześniejszych doświadczeń z immunoterapią, nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących na zanikanie efektu leczenia (*treatment waning*). W analizie podstawowej przyjęto brak efektu zanikania skuteczności leczenia. W analizie wrażliwości testowano wariant zakładający stopniowe wygasanie efektu terapii, prowadzącego do stopniowego zrównania ryzyka zgonu w ramieniu PEMBRO+TRAS+CHT do ryzyka zgonu w ramieniu TRAS+CHT w ciągu kolejnych dwóch lat. Zanikanie skuteczności leczenia nie było uwzględniane przy szacowaniu krzywych przeżycia wolnego od progresji ze względu na dojrzałość danych z badania *KEYNOTE-811* oraz fakt, że większość pacjentów w ramieniu interwencji doświadczy progresji przed rozpoczęciem ewentualnego wygasania efektu leczenia, zatem wszelkie potencjalne efekty wygasania są już odzwierciedlone w ekstrapolowanych krzywych.

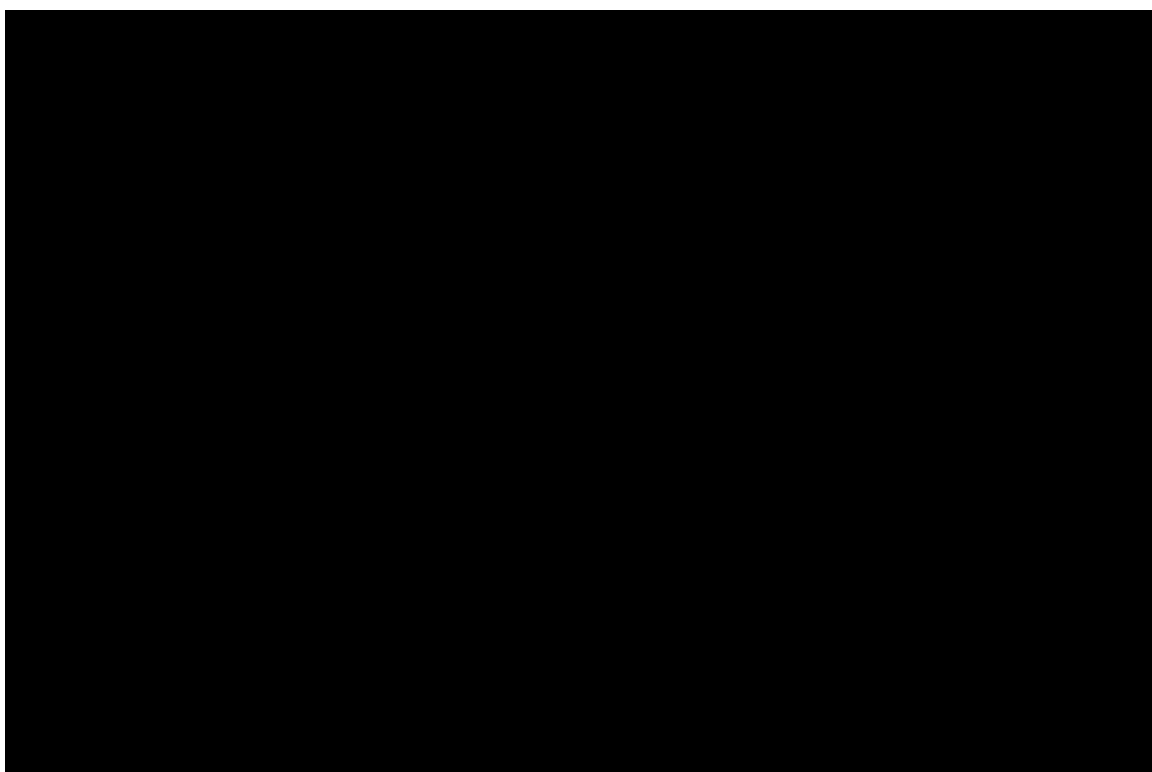
### 5.3 Czas trwania leczenia (ToT)

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera ToT z badania *KEYNOTE-811* dla ramion PEMBRO+TRAS+CHT (Wykres 16) oraz TRAS+CHT (Wykres 17).

Wykres 16. Krzywa KM czasu leczenia, PEMBRO+TRAS+CHT, badanie KEYNOTE-811.



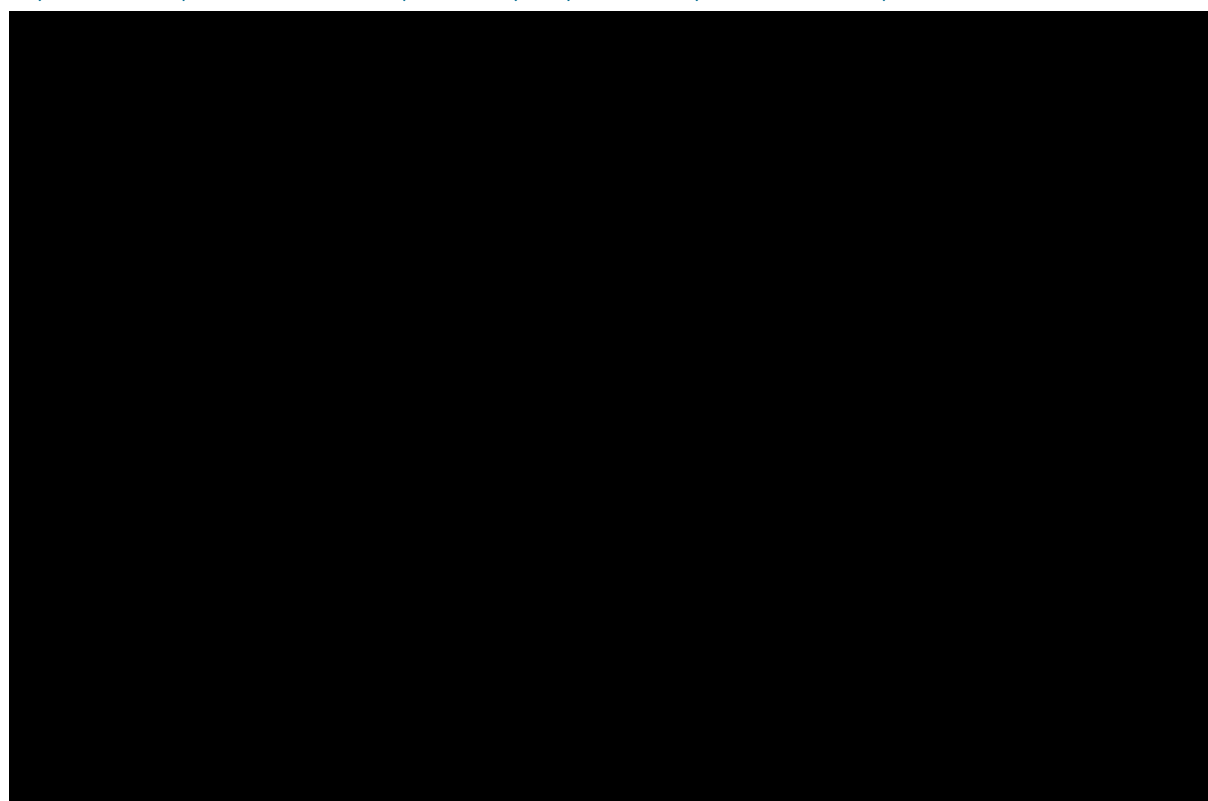
Wykres 17. Krzywa KM czasu leczenia, TRAS+CHT, badanie KEYNOTE-811.



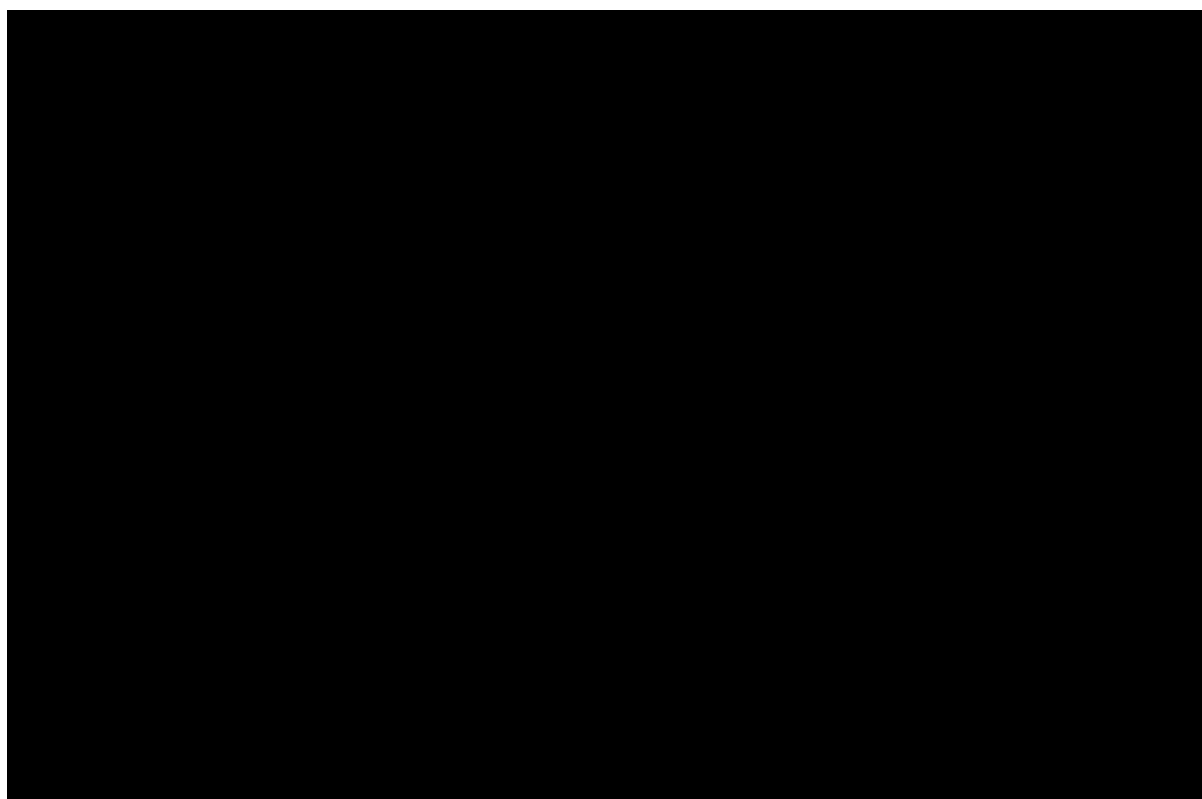
Ze względu na fakt, że czas stosowania porównywanych interwencji w badaniu *KEYNOTE-811* był ograniczony maksymalną liczbą cykli pembrolizumabu/placebo (35 cykli 3-tygodniowych), wykorzystanie w modelu pełnych krzywych Kaplana-Meiera w sytuacji braku ograniczenia maksymalnego czasu leczenia we wnioskowanym programie lekowym, uznano za nieuzasadnione. W związku z tym, do danych ToT z badania rejestracyjnego dopasowano szereg modeli parametrycznych standardowo stosowanych w analizach przeżycia: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma.

Dopasowane krzywe parametryczne przedstawiono graficznie poniżej, kolejno dla PEMBRO+TRAS+CHT (Wykres 18) i TRAS+CHT (Wykres 19).

Wykres 18. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT.



Wykres 19. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla terapii TRAS+CHT.



Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wartości parametrów krzywych ToT oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT.

| Model parametryczny     | AIC           | Ranking AIC | BIC           | Ranking BIC |
|-------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|
| <b>PEMBRO+TRAS+CHT</b>  |               |             |               |             |
| wykładniczy             | 2953,4        | 5           | 2957,1        | 4           |
| <b>uogólniony gamma</b> | <b>2882,2</b> | <b>1</b>    | <b>2893,3</b> | <b>1</b>    |
| Gompertza               | 2915,6        | 2           | 2923,0        | 2           |
| log-logistyczny         | 3030,5        | 6           | 3037,9        | 6           |
| log-normalny            | 3092,1        | 7           | 3099,5        | 7           |
| Weibulla                | 2946,7        | 3           | 2954,1        | 3           |
| gamma                   | 2953,0        | 4           | 2960,4        | 5           |
| <b>TRAS+CHT</b>         |               |             |               |             |
| <b>wykładniczy</b>      | <b>2804,9</b> | <b>1</b>    | <b>2808,6</b> | <b>1</b>    |
| uogólniony gamma        | 2805,9        | 2           | 2817,0        | 5           |
| Gompertza               | 2806,8        | 5           | 2814,2        | 4           |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq$  1



| Model parametryczny | AIC    | Ranking AIC | BIC    | Ranking BIC |
|---------------------|--------|-------------|--------|-------------|
| log-logistyczny     | 2850,9 | 6           | 2858,2 | 6           |
| log-normalny        | 2906,1 | 7           | 2913,4 | 7           |
| Weibulla            | 2806,6 | 4           | 2814,0 | 3           |
| gamma               | 2806,0 | 3           | 2813,4 | 2           |

Zgodnie z oceną według kryteriów AIC i BIC, najlepszym dopasowaniem dla ramienia ocenianej interwencji wykazuje się rozkład uogólniony gamma, natomiast dla komparatora – model wykładniczy. Modele te przyjęto w analizie podstawowej, natomiast w analizie wrażliwości testowano alternatywne krzywe parametryczne (Weibulla dla obu ramion leczenia i wykładnicze dla obu ramion leczenia). Ponadto w ramach AW testowano krzywe składane z estymatora Kaplana-Meiera (do 104 tygodnia), z ekstrapolacją wykładniczą (z hazardem zakończenia leczenia obliczonym na podstawie mediany ToT w badaniu *KEYNOTE-811*). Przewagą ww. podejścia nad zastosowaniem kompletnych krzywych Kaplana-Meiera jest wykorzystanie danych z badania *KEYNOTE-811* wyłącznie z okresu przed ukończeniem 35 cyklu leczenia, po którym pacjenci zgodnie z protokołem badania odstawiali leczenie.

Krzywe czasu leczenia wykorzystano w modelu do obliczenia kosztów ponoszonych w okresie stosowania porównywanych interwencji (koszty nabycia i podania PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia).

## 5.4 Zdarzenia niepożądane (AEs)

W analizie kosztów uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym, które raportowano u co najmniej 3% chorych w którymkolwiek z ramion leczenia badania *KEYNOTE-811* w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ), (*KN811 CEM Report 2025*, dane niepublikowane) – częstości występowania poszczególnych zdarzeń oraz średnie liczby epizodów (na pacjenta, u którego wystąpiło dane AE) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Częstość występowania AEs  $\geq 3$  stopnia; *KEYNOTE-811* pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ) (*KN811 CEM Report 2025*).

| Zdarzenie niepożądane   | PEMBRO+TRAS+CHT   |                                   | TRAS+CHT          |                                   |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
|                         | % pacjentów z AEs | Liczba epizodów na pacjenta z AEs | % pacjentów z AEs | Liczba epizodów na pacjenta z AEs |
| Niedokrwistość (anemia) | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Neutropenia             | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Małopłytkowość          | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |

| Zdarzenie niepożądane           | PEMBRO+TRAS+CHT   |                                   | TRAS+CHT          |                                   |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
|                                 | % pacjentów z AEs | Liczba epizodów na pacjenta z AEs | % pacjentów z AEs | Liczba epizodów na pacjenta z AEs |
| Biegunka                        | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Nudności                        | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Wymioty                         | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Astenia                         | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Zmęczenie                       | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Zmniejszenie liczby neutrofili  | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Spadek apetytu                  | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Hipokaliemia                    | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Neuropatia obwodowa             | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |
| Obwodowa neuropatia czuciowa    | ■                 | ■                                 | ■                 | ■                                 |

Dodatkowe statystyki (średni czas trwania AEs, odsetek zdarzeń wymagających hospitalizacji), wykorzystane pomocniczo do naliczania odpowiednio utraty użyteczności oraz kosztów związanych z AE, przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Średni czas trwania epizodu AEs oraz odsetek hospitalizowanych z powodu AEs; KEYNOTE-811 pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ) (KN811 CEM Report 2025).

| Zdarzenie niepożądane           | PEMBRO+TRAS+CHT               |                                       | TRAS+CHT                      |                                       |
|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
|                                 | Średni czas trwania AEs [dni] | % zdarzeń wymagających hospitalizacji | Średni czas trwania AEs [dni] | % zdarzeń wymagających hospitalizacji |
| Niedokrwistość (anemia)         | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Neutropenia                     | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Małopłytkowość                  | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Biegunka                        | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Nudności                        | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Wymioty                         | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Astenia                         | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Zmęczenie                       | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Zmniejszenie liczby neutrofili  | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Spadek apetytu                  | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Hipokaliemia                    | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Neuropatia obwodowa             | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |
| Obwodowa neuropatia czuciowa    | ■                             | ■                                     | ■                             | ■                                     |

Częstości i liczby zdarzeń niepożądanych posłużyły do wyznaczenia kosztów i utraty QALY z powodu AEs (zob. Rozdział 7.6 i Rozdział 6.2), czasy trwania AEs – do wyznaczenia utraty QALY z powodu AEs (zob. Rozdział 6.2), natomiast prawdopodobieństwa hospitalizacji z powodu AEs – do wyznaczenia kosztów z powodu AEs (zob. Rozdział 7.6).

## 6 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres wolny od progresji choroby (PFS),
- Okres po wystąpieniu progresji choroby (PPS),
- Zgon.

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności (*disutility*) związane z wystąpieniem epizodu zdarzeń niepożądanych st. 3+.

### 6.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

#### 6.1.1 Cel

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Wyszukiwanie użyteczności dla populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

### 6.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

W oparciu o wytyczne *AOTMiT 2016* przeprowadzono wyszukiwanie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń i tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono **7 sierpnia 2025 r.** w bazie informacji medycznej *MEDLINE* w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

**Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakoraku żołądka lub GEJ.**

| Kryterium      | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                  | Kryteria wykluczenia                                                                                      |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja      | Dorośli chorzy na zaawansowanego o lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub GEJ.                                                                                                                                                                                                | Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia                                                       |
| Rodzaj badania | Badania dotyczące opartej na preferencjach jakości życia związanej ze zdrowiem (użyteczności)                                                                                                                                                                                       | Brak oszacowań użyteczności                                                                               |
| Wyniki         | Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)                                                                                                                                                           | Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu |
| Metoda pomiaru | Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszu, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru | Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia                                                 |
| Język          | Angielski lub polski                                                                                                                                                                                                                                                                | Inny niż określony w kryteriach włączenia                                                                 |

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medyczne *MEDLINE (Pubmed)* zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ (*PubMed*).

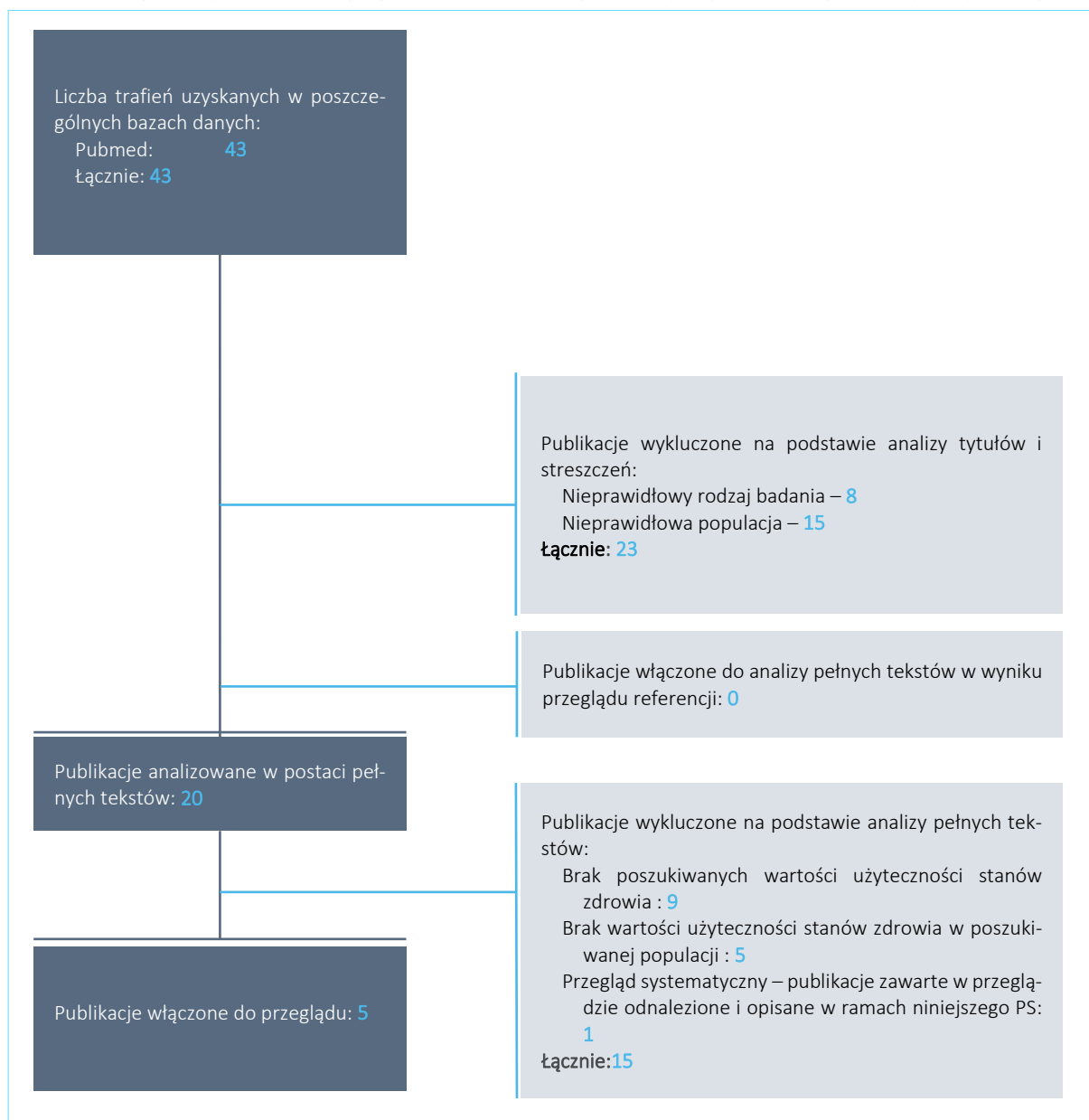
| Nr | Zapytania (kwerendy)                                                                                               | Wyniki wyszukiwania |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1  | gastric OR "stomach" OR "esophagogastric junction" OR "gastroesophageal junction" OR "gastro-oesophageal junction" | 490 642             |
| 2  | cancer OR neoplasm OR adenocarcinoma                                                                               | 5 458 771           |
| 3  | #1 AND #2                                                                                                          | 204 540             |
| 4  | advanced OR metastatic OR unresectable                                                                             | 3 137 748           |
| 5  | #3 AND #4                                                                                                          | 47 037              |
| 6  | euroqol OR EuroQol OR "euro qol" OR eq5d OR eQ-5d OR "utility index"                                               | 21 373              |
| 7  | #5 AND #6                                                                                                          | 43                  |

W wyniku zastosowania opisanej powyżej strategii wyszukiwania uzyskano 43 wyniki.

Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 20 publikacji. Przeanalizowano także referencje włączonych badań, w wyniku czego do analizy pełnych tekstów nie włączono dodatkowych publikacji.

Na zamieszczonym diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 20. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono **5 publikacji**: Al-Batran 2016, Curran 2009, Martin 2018, Mitani 2020 oraz Soni 2021. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 25. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

| Publikacja             | Rodzaj publikacji                                                                                                                 | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Metoda pomiaru użyteczności | Podane średnie wartości użyteczności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Al.-Batran 2016</i> | Ocena jakości życia pacjentów leczonych w wieloośrodkowym badaniu RCT III fazy <i>RAINBOW</i>                                     | Pacjenci z leczonym wcześniej zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ, otrzymujący ramucyrumab w skojarzeniu z paklitaksel lub PBO+paklitaksel                                                                                                                                                              | EQ-5D-3L                    | Stan po progresji:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• ramucyrumab+paklitaksel (n=323): 0,74 (SD: 0,23)</li> <li>• placebo+paklitaksel (n=323): 0,73 (SD: 0,25)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <i>Curran 2009</i>     | Ocena jakości życia pacjentów leczonych w wieloośrodkowym badaniu RCT III fazy                                                    | Chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub GEJ, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii paliatywnej, otrzymujący irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub cisplatyną z 5-fluorouracylem                                                                                 | EQ-5D                       | Stan w trakcie leczenia:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• irynotekan+5-fluorouracyl+kwas folinowy (n=86): 0,76 (SD: 0,23)</li> <li>• cisplatyna+5-fluorouracyl (n=66): 0,66 (SD: 0,27)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Martin 2018</i>     | Ocena jakości życia pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka opornym na leczenie w badaniu RCT II fazy <i>INTEGRATE</i> | Pacjenci z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka opornym na leczenie, otrzymujący regorafenib (REG) lub placebo (PBO)                                                                                                                                                                                             | EQ-5D                       | Stan w trakcie leczenia:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• tydzień 0:<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ REG (n=88): 0,73</li> <li>○ PBO (n=48): 0,72</li> </ul> </li> <li>• tydzień 4:<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ REG (n=63): 0,68</li> <li>○ PBO (n=29): 0,73</li> </ul> </li> <li>• tydzień 8:<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ REG (n=41): 0,60</li> <li>○ PBO (n=11): 0,64</li> </ul> </li> <li>• tydzień 12<sup>^</sup>:<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ REG (n=27): 0,66</li> </ul> </li> <li>• tydzień 16<sup>^</sup>:<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ REG (n=19): 0,69</li> </ul> </li> </ul> |
| <i>Mitani 2020</i>     | Prospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa zmodyfikowanej terapii FOLFOX6 u pacjentów z rakiem żołądka opornym na leczenie  | Chorzy na potwierdzonego histopatologicznie zaawansowanego gruczolakoraka żołądka, u których stosowano wcześniej leczenie fluoropirymidynami i cisplatyną oraz taksanami lub irynotekanem; pacjentom podawano oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i l-leukoworyną (zmodyfikowany schemat FOLFOX6); N=33 | EQ-5D                       | Mediana oceny jakości życia (wg kwestionariusza EQ-5D), stan w trakcie leczenia:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• tydzień 0: 0,768</li> <li>• tydzień 2: 0,730</li> <li>• tydzień 4: 0,768</li> <li>• tydzień 8: 0,774</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Soni 2021</i>       | Ocena <i>real-world</i> chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka/GEJ, leczonych w Wielkiej Brytanii                       | Chorzy na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub GEJ, leczeni niwolumabem (bez względu na linię leczenia)                                                                                                                                                                                                       | EQ-5D-3L                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena wyjściowa wśród pacjentów, którzy wypełnili formularz EQ-5D na początku badania (n=72): 0,794</li> <li>• ocena wśród pacjentów, którzy wypełnili formularz EQ-5D na początku badania oraz co najmniej jeden raz w trakcie obserwacji:</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Publikacja | Rodzaj publikacji | Populacja | Metoda pomiaru użyteczności | Podane średnie wartości użyteczności                                                                                                                                                        |
|------------|-------------------|-----------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                   |           |                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>o ocena wyjściowa (n=59): 0,795</li> <li>o tydzień 8 (n=26): 0,831</li> <li>o tydzień 16 (n=11): 0,870</li> <li>o tydzień 24 (n=3): 0,793</li> </ul> |

<sup>^</sup> Modele powtarzanych pomiarów dopasowano do wszystkich dostępnych danych dotyczących jakości życia (QoL); jednakże oszacowania z tych modeli dla punktów czasowych, w których pozostało mniej niż 10% pacjentów z początkowej grupy, są niewiarygodne i nie zostały przedstawione w tabeli — dotyczy to tygodnia 12 i późniejszych w grupie placebo oraz tygodnia 16 i późniejszych w grupie regorafenibu.

Głównym ograniczeniem odnalezionych danych jest brak szczegółowych wyników we wszystkich stanach zdrowotnych wyszczególnionych w modelu (stan wolny od progresji oraz progresja choroby) oraz ograniczona zgodność populacji badań z populacją modelu – w opisanych powyżej dokumentach odnaleziono jedynie wyniki użyteczności dla stanu po progresji.

Nie odnaleziono publikacji zawierającej adekwatny zestaw użyteczności stanów zdrowia, wobec czego do analizy wykorzystano wartości użyteczności z badania *KEYNOTE-811* (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem) – szczegóły w rozdziale poniżej.

## 6.2 Użyteczności przyjęte w modelu ekonomicznym

Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem w badaniu rejestracyjnym *KEYNOTE-811* przeprowadzano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D w każdym z pierwszych pięciu cykli leczenia, a następnie co dwa cykle (tj. co 6 tygodni), do ukończenia jednego roku leczenia lub do zakończenia terapii. Pomiar użyteczności przeprowadzano również podczas wizyty związanej z przerwaniem leczenia oraz podczas wizyty kontrolnej dotyczącej oceny bezpieczeństwa, 30 dni po zakończeniu terapii.

### 6.2.1 Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym uwzględniono opcjonalne dwa alternatywne podejścia do naliczania użyteczności stanów zdrowia:

- wg stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu (stan wolny od progresji choroby (PFS), stan po wystąpieniu progresji (PD));
- wg czasu do wystąpienia zgonu (<30 dni, [30, 180) dni, [180, 360) dni and ≥ 360 dni).



W analizie podstawowej uwzględniono standardowe podejście stosowane w analizach CUA, tj. użyteczności wg stanów zdrowia w modelu, natomiast użyteczności wg czasu do wystąpienia zgonu testowano w analizie wrażliwości.

Na potrzeby adaptacji polskiej modelu, użyteczności z badania *KEYNOTE-811* zostały obliczone przez autorów modelu z uwzględnieniem polskiego zestawu norm użyteczności (*value set*) dla kwestionariusza EQ-5D-5L, uzyskanego za pomocą metody handlowania czasem (*Golicki 2019*). Użyteczności w stanach PFS i progresji choroby, uzyskane w subpopulacji badania *KEYNOTE-811* z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$ , ze względu na stosowaną interwencję, przedstawia Tabela 26.

Tabela 26. Użyteczności stanów zdrowia w subpopulacji badania *KEYNOTE-811* z ekspresją PD-L1 CPS, dla polskiego zestawu użyteczności.

| Stan zdrowotny                        | PEMBRO+TRAS+CHT, n = 291 | TRAS+CHT, n = 286 | Populacja łączna ( <i>pooled data</i> ), n = 577 |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------------------------|
| Stan wolny od progresji choroby (PFS) | ■                        | ■                 | ■                                                |
| Stan po progresji choroby (PD)        | ■                        | ■                 | ■                                                |

W analizie podstawowej, dla obu strategii leczenia przyjęto jednakowe, uśrednione dla ramion badania *KEYNOTE-811* wartości użyteczności (■ – PFS, ■ – PD), tj. założono, że nieznaczące numeryczne różnice użyteczności w badaniu są nieistotne (zob. Tabela 27).

Tabela 27. Użyteczności stanów zdrowia dla polskiego zestawu użyteczności (analiza podstawowa)

| Stan zdrowotny                        | Wartość użyteczności | źródło                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stan wolny od progresji choroby (PFS) | ■                    | Połączone wyniki dla ramion PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT badania <i>KEYNOTE 811</i> (podgrupa z ekspresją PD-L1 CPS $\geq 1$ ) ; polski zestaw norm użyteczności ( <i>Golicki 2019</i> ) |
| Stan po progresji (PD)                | ■                    |                                                                                                                                                                                        |

W ramach oddzielnego scenariusza AW testowano ponadto użyteczności z badania *KEYNOTE-811* dla europejskich norm użyteczności otrzymanych metodą *crosswalk* (zob. Tabela 28). Uzasadnienie ww. scenariusza stanowi fakt, że podstawowe użyteczności dla polskiego zestawu użyteczności, ■. Należy przy tym podkreślić, że wykorzystanie w analizie podstawowej polskiego zestawu norm użyteczności jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych oceny technologii medycznych *AOTMiT 2016*.

Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia dla norm europejskich (analiza wrażliwości)

| Stan zdrowotny                        | Wartość użyteczności | źródło                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stan wolny od progresji choroby (PFS) | ■                    | Połączone wyniki dla ramion PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT badania KEYNOTE 811 (podgrupa z ekspresją PD-L1 CPS ≥1) ; europejskie normy użyteczności (metoda <i>crosswalk</i> ) |
| Stan po progresji (PD)                | ■                    |                                                                                                                                                                            |

W analizie podstawowej uwzględniono obniżenie użyteczności związane ze zwiększającym się wiekiem modelowanej kohorty w horyzoncie dożywności. W tym celu w każdym cyklu modelu do wyjściowych użyteczności stanów zdrowia dodawano ujemne dekrementy użyteczności, obliczone jako różnica między średnią użytecznością w populacji ogólnej (ważoną strukturą płci w modelu) w danej grupie wiekowej oraz średnią użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w *KEYNOTE-811* (55-64 lat). Innymi słowy przyjęto, że użyteczności wyjściowe odpowiadają grupie wiekowej zgodnej ze średnim wiekiem w badaniu (61 lat), a wraz z przekroczeniem kolejnych kategorii wiekowych (65-74, 75+) użyteczności te będą zmniejszać się proporcjonalnie do spadku obserwowanego w populacji ogólnej. Średnie użyteczności wg wieku w populacji ogólnej w Polsce zaczerpnięto z badania *Golicki 2021*. Dane źródłowe i obliczone na ich podstawie mnożniki użyteczności związane z wiekiem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (*Golicki 2021*).

| Przedział wiekowy | Średnia użyteczność w populacji ogólnej (kobiety) | Średnia użyteczność w populacji ogólnej (kobiety) | Średnia użyteczność w populacji ogólnej (ważona *) | Dekrement użyteczności stanów zdrowotnych ** |
|-------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 55-64 lat         | 0,908                                             | 0,890                                             | 0,894                                              | 0                                            |
| 65-74 lat         | 0,845                                             | 0,880                                             | 0,873                                              | -0,020                                       |
| ≥ 75 lat          | 0,749                                             | 0,780                                             | 0,774                                              | -0,120                                       |

\* ważona rozkładem płci w modelowanej kohorcie (80,3% - mężczyźni, 19,7% - kobiety; zob. Tabela 7)

\*\* różnica między średnią użytecznością w populacji ogólnej (ważoną strukturą płci w modelu) w danej grupie wiekowej oraz średnią użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w *KEYNOTE-811* (55-64 lat)

Jak wcześniej wspomniano, w analizie wrażliwości testowano także scenariusz z naliczaniem użyteczności według zdefiniowanych kategorii czasu do zgonu (*time-to-death*). W danym tygodniowym cyklu proporcja pacjentów w każdej kategorii zależała od modelowanego czasu przeżycia całkowitego (OS) w każdym z ramion leczenia. Podejście oparte na czasie do zgonu może wykazywać się lepszym dopasowaniem do większej liczby stanów zdrowia oraz uchwycić spadek jakości życia, którego doświadczają pacjenci w okresie poprzedzającym zgon (utrata jakości życia w stanach zdrowotnych zwykle wzrasta w miarę zbliżania się pacjenta momentu zgonu). W analizie przyjęto te same wartości do ramienia interwencji oraz komparatora. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wg kategorii czasu do zgonu, otrzymane w subpopulacji z ekspresją CPS ≥1 badania *KEYNOTE-811*, z zastosowaniem polskich norm

użyteczności (Golicki 2019). Podobnie jak w analizie podstawowej, dla obu strategii leczenia w modelu przyjęto wspólne użyteczności obliczone dla połączonych ramion badania (zob. Tabela 30).

Tabela 30. Użyteczności stanów zdrowia zależne od czasu do zgonu (analiza wrażliwości).

| Czas do zgonu     | PEMBRO+TRAS+CHT, n = 291 | TRAS+CHT, n = 286 | Populacja łączna (pooled data), n = 577 |
|-------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------------------------|
| od 0 do 29 dni    | ■                        | ■                 | ■                                       |
| od 30 do 179 dni  | ■                        | ■                 | ■                                       |
| od 180 do 359 dni | ■                        | ■                 | ■                                       |
| powyżej 360 dni   | ■                        | ■                 | ■                                       |

Poza powyżej omówionymi scenariuszami, w jednokierunkowej AW testowano zmienność podstawowych użyteczności stanów zdrowotnych w zakresie 95% CI.

### 6.2.1 Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych st. $\geq 3$

W modelu uwzględniono obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wartość utraty użyteczności obliczono jako różnicę średniej użyteczności w okresie raportowania dowolnego zdarzenia niepożądanego st. 3/4 oraz średniej użyteczności w okresie wolnym od występowania AEs st. 3/4 w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$  w badaniu KEYNOTE-811, z wykorzystaniem polskiego zestawu użyteczności (zob. Tabela 31).

Tabela 31. Użyteczności EQ-5D (polski zestaw użyteczności) w podgrupie ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$  w badaniu KEYNOTE-811, zależnie od występowania AEs stopnia 3+.

| Stan                 | PEMBRO+TRAS+CHT, n = 291 | TRAS+CHT, n = 286 | Populacja łączna (pooled data), n = 577 |
|----------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------------------------|
| W trakcie AEs st. 3+ | ■                        | ■                 | ■                                       |
| Bez AEs st. 3+       | ■                        | ■                 | ■                                       |
| Różnica (disutility) | ■                        | ■                 | ■                                       |

Utrata użyteczności z powodu AEs wyniosła ■ (PEMBRO+TRAS+CHT) i ■ (TRAS+CHT); w analizie przyjęto wspólną dla obu ramion redukcję użyteczności na poziomie ■ za epizod, uznając że parametr ten nie powinien istotnie zależeć od rodzaju leczenia, a jedynie od wystąpienia AEs. Łączną utratę QALY związaną z wystąpieniem AEs (-0,008 w ramieniu PEMBRO+TRAS+CHT oraz -0,006 w ramieniu TRAS+CHT) obliczono jako sumę iloczynów: utraty użyteczności z powodu AEs ■, częstości występowania AEs, średniej liczby epizodów AEs na pacjenta u którego wystąpiło zdarzenie niepożądane oraz średniego czasu trwania poszczególnych zdarzeń przeliczonego na lata (zob. Rozdział 5.4, Tabela 21).

## 7 Parametry kosztowe modelu

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty porównywanych interwencji (PEMBRO+TRAS+CHT, TRAS+CHT),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia,
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (koszty w stanach zdrowotnych: przed progresją oraz po progresji choroby),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty dalszego aktywnego leczenia (2. linia),
- koszty opieki terminalnej.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjentów, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Uwzględnione w analizie ceny jednostkowe leków obecnie refundowanych pochodzą z najbardziej aktualnych danych NFZ, MZ i danych przetargowych:

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 lipca 2025 r. (MZ 17/06/2025),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych ([platformazakupowa.pl](https://platformazakupowa.pl)),
- komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r. (DGL 28/07/2025).

W związku z opublikowaniem przez AOTMiT raportu w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia (AOTMiT WT.543.5.2024) oraz rekomendacji prezesa AOTMiT w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (AOTMiT 13/06/2024) w analizie uwzględniono ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń opieki zdrowotnej przedstawione w poniższej tabeli. W obliczeniach przyjęto zaproponowane wyceny punktów rozliczeniowych według Wariantu 3. zatwierdzonego do realizacji przez Ministra Zdrowia.

Tabela 32. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (wycena punktów rozliczeniowych od 1 lipca 2024 r.).

| Kategoria świadczeń                                                            | Średnia cena punktu |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| SZP – programy lekowe / chemioterapia (porady, hospitalizacje, ryczałt diagn.) | 1,77 zł             |
| SZP – wartości hospitalizacji do grup JGP                                      | 1,84 zł             |
| SZP – katalog produktów odrębnych                                              | 1,84 zł             |
| SZP – katalog produktów do sumowania                                           | 1,84 zł             |
| AOS – wizyty ambulatoryjne (W11, W12)                                          | 1,77 zł             |

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

## 7.1 Koszty jednostkowe substancji czynnych

W rozdziale omówiono oszacowanie kosztów jednostkowych leków uwzględnionych w analizie, tj. porównywanych interwencji stosowanych w pierwszej linii leczenia (pembrolizumab, trastuzumab, pochodne fluoropirymidyny i pochodne platyny) oraz substancji czynnych stosowanych w ramach dalszego leczenia po progresji.

Koszt jednostkowego opakowania produktu leczniczego KEYTRUDA z perspektywy płatnika publicznego przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją, przedstawionymi w Rozdziale 3, tj. na poziomie limitu finansowania w grupie „1143.0, Pembrolizumab” (wariant bez uwzględnienia RSS) oraz [REDACTED] w ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka – szczegóły przedstawia Tabela 33.

Tabela 33. Koszty jednostkowego opakowania leku KEYTRUDA (MZ 17/06/2025, dane od Wnioskodawcy).

| Prezentacja                                                                      | Cena z uwzględnieniem RSS | Cena bez uwzględnienia RSS |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| KEYTRUDA 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 ml (100 mg) | [REDACTED]                | 14 927,60 zł               |

Zarówno trastuzumab dożylny, pochodne fluoropirymidyny (5-fluorouracyjn, kapecytabina) jak i pochodne platyny (cisplatyna i oksaliplatyna) są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025). Ceny jednostkowe (za 1 mg) tych leków zaczerpnięto z ostatniego komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r.; DGL 28/07/2025), uwzględniając średnią cenę miligramu w 2025 r. (z okresu od stycznia do maja); zob. Tabela 34.

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Tabela 34. Ceny jednostkowe substancji czynnych w katalogu chemioterapii (DGL 28/07/2025).

| Substancja czynna | Cena jednostkowa |
|-------------------|------------------|
| Trastuzumab       | 2,074576 zł/mg   |
| Cisplatyna        | 0,630434 zł/mg   |
| 5-fluorouracyl    | 0,013025 zł/mg   |
| Oksaliplatyna     | 0,438806 zł/mg   |
| kapecytabina      | 0,002722 zł/mg   |

Ceny jednostkowe leków stosowanych w ramach dalszego leczenia po progresji (2+ linia leczenia) przyjęto na podstawie następujących źródeł:

- dla substancji czynnych z katalogu chemioterapii (folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan, docetaksel, paklitaksel) z komunikatu DGL 28/07/2025, uwzględniając uśrednione koszty z miesięcy styczeń-maj 2025 r.;
- dla ramucyrumabu: z odnalezionych, najnowszych postępowań przetargowych dla podmiotów publicznych ([platformazakupowa.pl](https://platformazakupowa.pl)). Ceny przetargowe leku z 2025 r. są niższe od średniej efektywnej ceny refundacji w 2024 r. wg danych NFZ (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV)), w związku z czym założono, że odzwierciedlają aktualne warunki refundacji leku w ramach programu B.58.

Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 35. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia.

| Substancja czynna | Cena jednostkowa | Źródło                                                          |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Folinian wapnia   | 0,169629 zł/mg   | DGL 28/07/2025                                                  |
| Fluorouracyl      | 0,013027 zł/mg   |                                                                 |
| Irynotekan        | 0,234977 zł/mg   |                                                                 |
| Docetaksel        | 1,114534 zł/mg   |                                                                 |
| Paklitaksel       | 0,394146 zł/mg   |                                                                 |
| Ramucyrumab       | 11,92/mg         | <a href="https://platformazakupowa.pl">platformazakupowa.pl</a> |

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych (zob. Rozdział 7.2), posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji oraz kosztów dalszego leczenia systemowego po progresji choroby.

## 7.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Liczbę zużytych jednostek (miligramów) substancji czynnych w przeliczeniu na cykl leczenia obliczono na podstawie schematów dawkowania przedstawionych w Rozdziałach: 2.2 (PEMBRO+TRAS+CHT) i 2.3 (TRAS+CHT); w przypadku leków dawkowanych zależnie od powierzchni ciała lub masy ciała wykorzystano wyjściowe charakterystyki pacjentów z badania KEYNOTE-811 (zob. Rozdział 5.1). W analizie podstawowej uwzględniono rzeczywiste zużycie leków (*compliance/relative dose intensity*) z badania KEYNOTE-811, tj. modyfikacje dawkowania, pominięcia dawek i czasowych przerw w leczeniu, w zależności od zaleceń dla każdej z substancji czynnych (zob. Tabela 36).

Tabela 36. Średnia intensywność dawki poszczególnych substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia (na podst. KEYNOTE-811).

| Ramię leczenia  | Substancja czynna |                | RDI/compliance |
|-----------------|-------------------|----------------|----------------|
| PEMBRO+TRAS+CHT | FP                | Pembrolizumab  | 95,4%          |
|                 |                   | Trastuzumab    | 100%           |
|                 |                   | Cisplatyna     | 29,9%          |
|                 |                   | 5-fluorouracyl | 56,9%          |
|                 | CAPOX             | Oksaliplatyna  | 40,8%          |
|                 |                   | Kapecytabina   | 83,9%          |
| TRAS+CHT        | FP                | Trastuzumab    | 93,5%          |
|                 |                   | Cisplatyna     | 36,4%          |
|                 |                   | 5-fluorouracyl | 74,7%          |
|                 |                   | Oksaliplatyna  | 43,5%          |
|                 | CAPOX             | Kapecytabina   | 77,3%          |

Ze względu na brak danych, w przypadku drugiej linii leczenia przyjęto planowe dawki leków (RDI = 100%).

Zestawienie kosztów leków w jednym cyklu leczenia zamieszczono w tabeli poniżej. Koszty w przeliczeniu na 1 cykl podano z uwzględnieniem średniego zużycia poszczególnych substancji czynnych.

Tabela 37. Zestawienie kosztów cyklu leczenia 1L (PEMBRO+TRAS+CHT, TRAS+CHT).

| Schemat leczenia | Substancja czynna | Długość cyklu leczenia (dni) | Dawka planowa / 1 podanie (mg) | Liczba podań / cykl leczenia | RDI   | Dawka rzeczywista / cykl leczenia (mg) | Koszt leku / cykl leczenia (zł)         |
|------------------|-------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                  | Pembrolizumab     | 21                           | 200                            | 1                            | 95,4% | 190,8                                  | Z RSS: [REDACTED]<br>Bez RSS: 28 481,86 |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

| Schemat leczenia      | Substancja czynna | Długość cyklu leczenia (dni) | Dawka planowa / 1 podanie (mg)                | Liczba podań / cykl leczenia | RDI   | Dawka rzeczywista / cykl leczenia (mg)        | Koszt leku / cykl leczenia (zł)                                                                     |
|-----------------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|-------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PEMBRO+TRAS+FP        | Trastuzumab       | 21                           | daw. nasycająca: 545,6<br>daw. podtrz.: 409,2 | 1                            | 100%  | daw. nasycająca: 545,6<br>daw. podtrz.: 409,2 | Cykl 1: 1 175,86<br>Cykle 2+: 881,89                                                                |
|                       | Cisplatyna        | 21                           | 144                                           | 1                            | 29,9% | 43,1                                          | 27,23                                                                                               |
|                       | 5-fluorouracyl    | 21                           | 1 440                                         | 5                            | 56,9% | 4 096,8                                       | 53,36                                                                                               |
|                       | Pembrolizumab     | 21                           | 200                                           | 1                            | 95,4% | 190,8                                         | Z RSS: <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span><br>Bez RSS: 28 481,86 |
| PEMBRO+TRAS+C<br>APOX | Trastuzumab       | 21                           | daw. nasycająca: 545,6<br>daw. podtrz.: 409,2 | 1                            | 100%  | daw. nasycająca: 545,6<br>daw. podtrz.: 409,2 | Cykl 1: 1 175,86<br>Cykle 2+: 881,89                                                                |
|                       | Oksaliplatyna     | 21                           | 234                                           | 1                            | 40,8% | 95,5                                          | 42,11                                                                                               |
|                       | Kapecytabina      | 21                           | 900                                           | 28                           | 83,9% | 21 142,8                                      | 58,05                                                                                               |
| TRAS+FP               | Trastuzumab       | 21                           | daw. nasycająca: 545,6<br>daw. podtrz.: 409,2 | 1                            | 93,5% | daw. nasycająca: 510,1<br>daw. podtrz.: 382,6 | Cykl 1: 1 099,43<br>Cykle 2+: 824,57                                                                |
|                       | Cisplatyna        | 21                           | 144                                           | 1                            | 36,4% | 52,4                                          | 33,15                                                                                               |
|                       | 5-fluorouracyl    | 21                           | 1 440                                         | 5                            | 74,7% | 5 378,4                                       | 70,06                                                                                               |
| TRAS+CA<br>POX        | Trastuzumab       | 21                           | daw. nasycająca: 545,6<br>daw. podtrz.: 409,2 | 1                            | 93,5% | daw. nasycająca: 510,1<br>daw. podtrz.: 382,6 | Cykl 1: 1 099,43<br>Cykle 2+: 824,57                                                                |
|                       | Oksaliplatyna     | 21                           | 234                                           | 1                            | 43,5% | 101,8                                         | 44,90                                                                                               |
|                       | Kapecytabina      | 21                           | 900                                           | 28                           | 77,3% | 19 479,6                                      | 53,48                                                                                               |

Średni cykliczny koszt leczenia technologią wnioskowaną (PEMBRO+TRAS+CHT) i komparatorem (TRAS+CHT) obliczano na podstawie rozkładu stosowania schematów FP i CAPOX (zob. Tabela 1, Tabela 4), natomiast średni całkowity koszt leczenia jednego pacjenta - na podstawie przedstawionych kosztów cyklicznych oraz rozkładu czasu trwania leczenia, omówionego w Rozdziale 5.3. Koszty leków naliczono w modelu w tygodniach przypadających na podanie danego schematu.

Koszty leków stosowanych w ramach 2. linii leczenia omówiono w Rozdziale 7.7.

### 7.3 Koszty podania/wydania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów niepożądanych.

**KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)**

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$



Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku do stosowania doustnego, krótkiego podania podskórnego lub domięśniowego. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniżej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 29/2025/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL), w ramach których możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 38. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego i chemioterapii (zał. 1k do NFZ 29/2025/DGL oraz zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

| Kod świadczenia                          | Nazwa świadczenia                                                                                   | Wartość punktowa | Cena punktu | Koszt     |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------|-----------|
| Świadczenia z zakresu programów lekowych |                                                                                                     |                  |             |           |
| 5.08.07.0000001                          | hospitalizacja związana z wykonaniem programu                                                       | 486,72           | 1,77 zł     | 861,49 zł |
| 5.08.07.0000003                          | hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu                                 | 486,72           | 1,77 zł     | 861,49 zł |
| 5.08.07.0000004                          | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu                           | 108,16           | 1,77 zł     | 191,44 zł |
| Świadczenia z zakresu chemioterapii      |                                                                                                     |                  |             |           |
| 5.08.05.0000172                          | kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii                                            | 313              | 1,77 zł     | 554,01 zł |
| 5.08.05.0000173                          | podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii                                             | 181              | 1,77 zł     | 320,37 zł |
| 5.08.05.0000175                          | hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków                      | 390              | 1,77 zł     | 690,30 zł |
| 5.08.05.0000177                          | hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej | 500              | 1,77 zł     | 885,00 zł |

Kapecytabina podawana jest doustnie, pembrolizumab, trastuzumab, cisplatyna oraz oksaliplatyna - dożylnie, natomiast 5-fluorouracyl podawany jest w ciągłym wlewie przez 24 godziny. Na tej podstawie, oraz uwzględniając że część leków podawana jest w tym samym dniu, w analizie przyjęto następujące świadczenia w celu rozliczania kosztów terapii pierwszej linii:

- W każdym 21-dniowym cyklu leczenia PEMBRO+TRAS+CAPOX rozliczane jest świadczenie „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z zakresu „Leczenie szpitalne – programy lekowe” (o wycenie 861,49 zł), co wynika z podania wszystkich leków dożylnych w tym samym (pierwszym) dniu cyklu oraz możliwością wydania doustnej kapecytabiny w ramach ww. świadczenia; rozliczenie świadczenia z zakresu programów lekowych w przypadku

jednoczesnego stosowania substancji czynnych z programu lekowego i katalogu chemioterapii, wynika z §27 ust. 6. Zarządzenia *NFZ 9/2025/DGL*

- W każdym 21-dniowym cyklu leczenia PEMBRO+TRAS+FP rozliczane jest świadczenie „hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej” z zakresu „Leczenie szpitalne – chemioterapia” (o wycenie 885,00 zł); możliwość rozliczenia ww. świadczenia w przypadku jednoczesnego stosowania fluorouracylu i immunoterapii w programie B.58, wynika z §27 ust. 8 pkt 1 i §27 ust. 9 pkt 1 Zarządzenia *NFZ 9/2025/DGL*
- W każdym 21-dniowym cyklu leczenia TRAS+CAPOX rozliczane jest świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” z zakresu „Leczenie szpitalne – chemioterapia” (o wycenie 690,30 zł), co wynika z podania wszystkich leków dożylnych w tym samym (pierwszym) dniu cyklu oraz możliwością wydania doustnej kapecytabiny w ramach ww. świadczenia
- W każdym 21-dniowym cyklu leczenia TRAS+FP rozliczane jest świadczenie „hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej” z zakresu „Leczenie szpitalne – chemioterapia” (o wycenie 885,00 zł), co wynika z zastosowania fluorouracylu w ciągłym wlewie w dn. 1-5 cyklu w rozważanym schemacie.

Średni koszt podania leków dla porównywanych strategii (zob. Tabela 39) obliczano ważąc koszty podania poszczególnych schematów udziałami chemioterapii FP i CAPOX, przedstawionymi w Rozdziałach 2.2 (Tabela 1) dla PEMBRO+TRAS+CHT i 2.3 (Tabela 4) dla TRAS+CHT.

Tabela 39. Koszty podania/wydania leków w cyklu leczenia.

| Ramię leczenia  | Koszt podania/wydania leku / cykl leczenia |
|-----------------|--------------------------------------------|
| PEMBRO+TRAS+CHT | 865,21 zł                                  |
| TRAS+CHT        | 717,95 zł                                  |

Koszt podania leków w 3-tygodniowym cyklu, oszacowany na 865,21 zł w ramieniu PEMBRO+TRAS+CHT oraz 717,95 zł w ramieniu TRAS+CHT, naliczano w modelu w tygodniach przypadających na podanie danego schematu.

## 7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją pembrolizumabu w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia PEMBRO+TRAS+CHT rozliczane będą poprzez świadczenie ryczałtu za diagnostykę w programie. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych

podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia wnioskowaną technologią jest zgodny z zakresem diagnostyki obowiązującym dla aktualnych wskazań refundacyjnych pembrolizumabu w obowiązującym programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (zał. B.58 do MZ 17/06/2025). W związku z powyższym roczny koszt diagnostyki we wnioskowanym programie przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia „5.08.08.0000186. Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem” (zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL). U pacjentów otrzymujących chemioterapię założono, że w trakcie terapii koszty związane z diagnostyką będą rozliczane raz w miesiącu w ramach świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL). Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024. Zestawienie wyceny uwzględnionych świadczeń przedstawia Tabela 40.

**Tabela 40. Świadczenia związane z diagnostyką w trakcie leczenia PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL, zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).**

| Świadczenie                                                                                                     | Wartość punktowa | Wycena punktu rozliczeniowego | Wycena świadczenia [zł] |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <b>Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 29/2025/DGL</b>                                                             |                  |                               |                         |
| Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem | 4 140            | 1,77 zł                       | 7 327,80 zł             |
| <b>Załącznik Nr 1j do zarządzenia Nr 10/2024/DGL</b>                                                            |                  |                               |                         |
| Okresowa ocena skuteczności chemioterapii                                                                       | 270,4            | 1,77 zł                       | 478,61 zł               |

Koszty diagnostyki w trakcie leczenia w programie oraz w ramach katalogu chemioterapii, naliczane jednorazowo w każdym 21-dniowym cyklu leczenia, przedstawiono w kolejnej tabeli.

**Tabela 41. Koszt diagnostyki i monitorowania w 21-dniowym cyklu leczenia 1. linii.**

| Schemat leczenia | Świadczenie związane z diagnostyką podczas leczenia                                                             | Koszt świadczenia związanego z diagnostyką | Koszt diagnostyki i monitorowania / cykl 21-dn. |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| PEMBRO+TRAS+CHT  | Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem | 7 327,80 zł (rocznie)                      | 421,31 zł                                       |
| TRAS+CHT         | Okresowa ocena skuteczności chemioterapii                                                                       | 478,61 zł (miesięcznie)                    | 330,21 zł                                       |

W analizie nie doliczano dodatkowych wizyt monitorujących związanych z diagnostyką pacjentów przyjmując, że badania diagnostyczne mogą być zlecane w ramach świadczeń związanych z podaniem/wydaniem leków, uwzględnionych oddzielnie w modelu (zob. Rozdział 7.3).

## 7.5 Koszty monitorowania choroby w stanach zdrowotnych (PFS, PD)

W okresie po zakończeniu leczenia pierwszej linii, w modelu naliczano koszty monitorowania choroby, przyjmując zużycie zasobów zaczerpnięte z badania RWE *Gomez-Ulloa 2020* (wykorzystane również w raportach *NICE TA983* i *NICE TA208*) oraz polskie koszty jednostkowe.

W przypadku pacjentów po zakończeniu leczenia w stanie przed progresją choroby uwzględniono wizytę onkologiczną rozliczaną co 6 tygodni, której wycenę zaczerpnięto z „katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (zał. nr 1 do NFZ 60/2025/DSOZ), przyjmując, że zakres przewidywanej diagnostyki chorych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego uprawnia do rozliczenia świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12). Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024. Wycenę jednostkową świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Koszty świadczenia związanego z monitorowaniem stanu pacjentów poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie PFS (NFZ 60/2025/DSOZ).

| Świadczenie                               | Wartość punktowa | Wycena punktu rozliczeniowego | Wycena jednorazowego świadczenia |
|-------------------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 75               | 1,77 zł                       | 132,75 zł                        |

Koszt monitorowania chorych poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie przed progresją choroby, w przeliczeniu na tygodniowy cykl obliczeniowy model, przedstawia Tabela 43.

Tabela 43. Cykliczny (tygodniowy) koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS poza okresem aktywnego leczenia systemowego (źródło częstości wykonywania świadczenia: *NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020]*).

| Świadczenie                               | Koszt świadczenia | Częstość wykonywania/rok | Częstość wykonywania/tydzień | Koszt tygodniowy |
|-------------------------------------------|-------------------|--------------------------|------------------------------|------------------|
| W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 132,75 zł         | 8,70 wizyt               | 0,17 wizyt                   | 22,13 zł         |

Tygodniowy koszt monitorowania choroby w stanie PFS w wysokości 22,13 zł naliczano w każdym cyklu modelu u odsetka kohorty wyznaczonego różnicą między wartościami krzywych PFS i ToT.

W stanie po wystąpieniu progresji choroby naliczano świadczenia związane z hospitalizacją, wizytą na SOR, wizytą ambulatoryjną oraz wykonaniem badań obrazowych. Wyceny jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów po progresji choroby przedstawiono w kolejnej tabeli. Tak jak uprzednio, średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024, a wyceny świadczeń z odpowiednich zarządzeń i publikowanych statystyk NFZ.

Tabela 44. Koszty świadczenia związanego z monitorowaniem stanu pacjentów poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie PD.

| Kategoria                                              | Świadczenie                                                              | Wartość punktowa | Wycena punktu rozliczeniowego | Wycena jednorazowego świadczenia | Źródło                                 |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| hospitalizacja                                         | F16F CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY < 66 R.Ż.                             | 2 232,11         | 1,84 zł                       | 4 107,08 zł                      | statystyki.nfz.gov.pl, dane za 2023 r. |
| wizyta na SOR                                          | Kategorie stanu zdrowia pacjenta w SOR- Kategoria II                     | 514,26           | 1,00 zł                       | 514,26 zł                        | NFZ 54/2025.DSM                        |
| porada ambulatoryjna + badania laboratoryjne           | W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu                                | 75               | 1,77 zł                       | 132,75 zł                        | zał. 1 do NFZ 60/2025/DSOZ             |
| Badania tomografii komputerowej (TK)                   | TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym      | 436              | 1,49 zł                       | 649,64 zł                        | zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ           |
| badania endoskopowe przewodu pokarmowego- gastroskopia | gastroskopia diagnostyczna z biopsją - uwzględnia 1 badanie hist.-pat 1) | 231              | 1,63 zł                       | 376,53 zł                        | zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ           |

Częstość wykonania poszczególnych świadczeń oraz obliczony na ich podstawie średni tygodniowy koszt monitorowania chorych w stanie po progresji choroby, przedstawia Tabela 45.

Tabela 45. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów po progresji choroby (źródło częstości wykonywania świadczenia: NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020]).

| Świadczenie                                                          | Koszt świadczenia | Częstość wykonywania/rok | Częstość wykonywania/tydzień | Koszt tygodniowy |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------|------------------------------|------------------|
| hospitalizacja                                                       | 4 107,08 zł       | 0,59                     | 0,011                        | 46,44 zł         |
| wizyta na SOR                                                        | 514,26 zł         | 0,21                     | 0,004                        | 2,07 zł          |
| porada ambulatoryjna + badania laboratoryjne                         | 132,75 zł         | 1,79                     | 0,034                        | 4,55 zł          |
| Badania tomografii komputerowej (TK)                                 | 649,64 zł         | 1,58                     | 0,030                        | 19,67 zł         |
| Endoskopia (badania endoskopowe przewodu pokarmowego – gastroskopia) | 376,53 zł         | 0,15                     | 0,003                        | 1,08 zł          |
| łącznie                                                              |                   |                          |                              | 73,82 zł         |

Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie dalszych linii leczenia systemowego uwzględniono oddzielnie (zob. Rozdział 7.7).

## 7.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych st. $\geq 3$

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ wymagających hospitalizacji pacjenta. Koszt hospitalizacji oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych AEs odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem (zob. Tabela 46). Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 46. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie ([statystyki.nfz.gov.pl](https://statystyki.nfz.gov.pl)).

| Zdarzenie niepożądane                                                                                                     | Odpowiadająca grupa JGP                                             | Liczba hospitalizacji | Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt] | Wartość punktu rozliczeniowego | Wycena hospitalizacji |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| niedokrwistość (anemia) / neutropenia / małopłytkowość / zmniejszenie liczby neutrofili / zmniejszenie liczby płytek krwi | S05 ZABURZENIA KRZEPŁYWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI | 55 077                | 11 611,79                                      |                                |                       |
|                                                                                                                           | S06 ZABURZENIA KRZEPŁYWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA | 67 076                | 4 062,34                                       |                                | 12 048,97zł ^         |
|                                                                                                                           | S07 ZABURZENIA KRZEPŁYWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI  | 19 498                | 797,66                                         |                                |                       |
| biegunka / nudności / wymioty / spadek apetytu                                                                            | F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ                                          | 64 415                | 2 147,84                                       | 1,84 zł                        | 3 952,03 zł           |
| astenia / zmęczenie                                                                                                       | F16F CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY < 66 R.Ż.                        | 20 745                | 2 232,11                                       |                                | 4 107,08 zł           |
| hipokaliemia                                                                                                              | K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe                                  | 7 910                 | 1 934,16                                       |                                | 3 558,85 zł           |
| neuropatia obwodowa / obwodowa neuropatia czuciowa                                                                        | A31 CHOROBY NERWÓW OBWODOWYCH                                       | 7 594                 | 3 220,66                                       |                                | 5 926,01 zł           |

^ na podstawie średniej ważonej liczby hospitalizacji i wartości jednostek hospitalizacji

Należy zaznaczyć, że dla zdarzeń związanych z chorobami krwi przyjęto jednolity koszt hospitalizacji. Wynika to z braku możliwości przypisania dedykowanych grup JGP (Jednolitych Grup Pacjentów) dla tych schorzeń. W związku z tym, arbitralnie przypisano je do grup, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji na podstawie podobnych problemów zdrowotnych.

Średnie koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych na jednego leczonego, obliczone jako sumę iloczynów: kosztów jednego epizodu (Tabela 46), odsetka pacjentów u których wystąpiło zdarzenie (Tabela 21), średniej liczby epizodów na pacjenta ze zdarzeniem (Tabela 21) oraz odsetka hospitalizowanych (Tabela 22), przedstawiono w poniższej tabeli.

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

Tabela 47. Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego leczonego PEMBRO+TRAS+CHT lub TRAS+CHT.

| Zdarzenie niepożądane           | Koszt leczenia AEs |           |
|---------------------------------|--------------------|-----------|
|                                 | PEMBRO+TRAS+CHT    | TRAS+CHT  |
| Niedokrwistość                  | 97,97              | 91,90     |
| Neutropenia                     | 0,00               | 0,00      |
| Małopłytkowość                  | 39,76              | 200,74    |
| Biegunka                        | 195,78             | 160,61    |
| Nudności                        | 30,80 zł           | 39,75     |
| Wymioty                         | 76,99              | 94,06     |
| Astenia                         | 0,00 zł            | 14,13     |
| Zmęczenie                       | 55,31              | 27,35     |
| Zmniejszenie liczby neutrofili  | 0,00               | 0,00      |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | 92,50              | 203,33    |
| Spadek apetytu                  | 13,96              | 27,72     |
| Hipokaliemia                    | 11,85              | 57,53     |
| Neuropatia obwodowa             | 0,00               | 0,00      |
| Obwodowa neuropatia czuciowa    | 0,00               | 0,00      |
| Łącznie                         | 614,93 zł          | 917,12 zł |

Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na 615 zł na 1 pacjenta leczonego PEMBRO+TRAS+CHT oraz 917 zł na 1 pacjenta przyjmującego TRAS+CHT. Koszty związane z leczeniem AEs naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

## 7.7 Koszty dalszego leczenia systemowego

Pacjenci w modelu, u których zakończono terapię pierwszego rzutu z powodu progresji choroby, mogą otrzymać dalsze leczenie systemowe. Strukturę 2+ linii leczenia w badaniu *KEYNOTE-811* podsumowano w poniższej tabeli; odsetki wyznaczono spośród pacjentów, którzy przegrali lub zakończyli pierwszą linię leczenia w badaniu.

Tabela 48. Udziały terapii stosowanych w ramach dalszych linii leczenia (badanie *KEYNOTE-811*).

| Schemat leczenia                            | Odsetek leczonych |          |
|---------------------------------------------|-------------------|----------|
|                                             | PEMBRO+TRAS+CHT   | TRAS+CHT |
| folinian wapnia + fluorouracyl + irynotekan | ■                 | ■        |
| docetaksel                                  | ■                 | ■        |
| irynotekan                                  | ■                 | ■        |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

| Schemat leczenia              | Odsetek leczonych |          |
|-------------------------------|-------------------|----------|
|                               | PEMBRO+TRAS+CHT   | TRAS+CHT |
| niwolumab                     | ■                 | ■        |
| paklitaksel                   | ■                 | ■        |
| ramucyrumab + paklitaksel     | ■                 | ■        |
| trastuzumab                   | ■                 | ■        |
| trastuzumab derukstekan       | ■                 | ■        |
| Liczba schematów / pacjenta * | ■                 | ■        |

\* suma liczby terapii mogła przekraczać 1, gdyż pacjenci mogli otrzymać więcej niż jedną linię dalszego leczenia.

Na potrzeby niniejszej analizy, rozkład dalszego leczenia z badania *KEYNOTE-811* dostosowano do warunków polskich, tj. uwzględniono wyłącznie substancje czynne refundowane w Polsce w rozważanym wskazaniu – pominięto koszty niwolumabu (refundowanego jedynie w raku HER2-ujemnym), trastuzumabu (refundowanego wyłącznie w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z CHT) i trastuzumabu derukstekanu (nierefundowanego w rozważanym wskazaniu na dzień złożenia wniosku). Założono, że pacjenci którzy w badaniu *KEYNOTE-811* stosowali ww. terapie nierefundowane w Polsce, w warunkach polskich otrzymają standardową chemioterapię lub ramucyrumab z paklitakselem. W związku z powyższym, udziały uwzględnionych, refundowanych schematów dalszego leczenia przeskalowano (zwiększono) proporcjonalnie tak, by zachować łączną liczbę dalszych schematów/pacjenta z badania RCT.

Skorygowany w oparciu o przedstawione założenia rozkład kolejnych linii leczenia podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 49. Struktura dalszego leczenia dostosowana do warunków polskich.

| Schemat leczenia                            | Odsetek leczonych |          |
|---------------------------------------------|-------------------|----------|
|                                             | PEMBRO+TRAS+CHT   | TRAS+CHT |
| folinian wapnia + fluorouracyl + irynotekan | ■                 | ■        |
| Docetaksel                                  | ■                 | ■        |
| Irynotekan                                  | ■                 | ■        |
| Niwolumab                                   | I                 | I        |
| Paklitaksel                                 | ■                 | ■        |
| ramucyrumab + paklitaksel                   | ■                 | ■        |
| Trastuzumab                                 | I                 | I        |
| trastuzumab derukstekan                     | I                 | I        |
| Liczba schematów / pacjenta                 | ■                 | ■        |



W oszacowaniu kosztów dalszego leczenia uwzględniono koszty nabycia i podania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia. Koszty leków obliczono w oparciu o zalecane schematy dawkowania poszczególnych leków oraz ceny jednostkowe omówione szczegółowo w Rozdziale 7.1 (Tabela 35). Koszty świadczeń związanych z podaniem leków i diagnostyką obliczano analogicznie jak w kalkulacjach kosztów pierwszej linii (por. Rozdziały 7.3 i 7.4), przyjmując:

- Podanie leków w ramach hospitalizacji jednodniowej (wszystkie uwzględnione schematy dalszej linii leczenia mają postać do infuzji lub do wstrzykiwań) rozliczanej poprzez świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (dla ramucyrumabu; zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL) lub „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (dla folinianu wapnia, irynoketanu, docetakselu i paklitakselu; Zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL). Podanie 5-fluorouracylu będzie rozliczane w ramach hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej (1e do NFZ 10/2024/DGL).
- Rozliczanie diagnostyki w ramach ryczałtu za diagnostykę w programie B.58 (dla ramucyrumabu: 5.08.08.0000185 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego ramucyrumabem lub triflurydyną z typiracylem” w wysokości 6 864,06 zł rocznie; zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL) lub świadczenia okresowej oceny skuteczności chemioterapii (dla pozostałych schematów leczenia).
- Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Koszty poszczególnych terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia, w przeliczeniu na cykl tygodniowy, zawiera Tabela 50.

Tabela 50. Koszty dalszego leczenia w przeliczeniu na cykl tygodniowy.

| Schemat leczenia                            |                 | Dawka / cykl leczenia | Długość cyklu leczenia (dni) | Koszt leku / tydzień | Koszt podania / tydzień | Koszt monit./ tydzień |
|---------------------------------------------|-----------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| folinian wapnia + fluorouracyl + irynotekan | Folinian wapnia | 720 mg                | 14                           | 60,91 zł             |                         |                       |
|                                             | fluorouracyl    | 5 040 mg              | 14                           | 32,82 zł             | 442,50 zł               | 110,07 zł             |
|                                             | irynoketan      | 324 mg                | 14                           | 38,42 zł             |                         |                       |
| docetaksel                                  |                 | 135 mg                | 21                           | 50,04 zł             | 230,10 zł               | 110,07 zł             |
| irynoketan                                  |                 | 270 mg                | 14                           | 32,02 zł             | 345,15 zł               | 110,07 zł             |
| paklitaksel                                 |                 | 432 mg                | 28                           | 42,29 zł             | 517,73 zł               | 110,07 zł             |
| ramucyrumab + paklitaksel                   | ramucyrumab     | 1 091,20 mg           | 28                           | 3 251,77 zł          |                         |                       |
|                                             | paklitaksel     | 432 mg                | 28                           | 42,29 zł             | 646,12 zł               | 131,55 zł             |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq$  1

Koszty pełnej terapii wyznaczono na podstawie oszacowanych kosztów tygodniowych oraz średniej długości leczenia dla poszczególnych schematów w badaniu *KEYNOTE-811* (zob. Tabela 51).

Tabela 51. Koszty dalszej linii leczenia w przeliczeniu na pełną terapię.

| Schemat leczenia                                      | Średni czas leczenia [tyg.] | Całkowite koszty le-<br>kowe | Całkowity koszt po-<br>dania | Całkowity koszt<br>monit. | Całkowity koszt te-<br>rapii |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| folinian wapnia + flu-<br>orouracyl + irynote-<br>kan | 21,34                       | 2 820,63 zł                  | 9 444,21 zł                  | 2 349,21 zł               | 14 614,05                    |
| docetaksel                                            | 7,07                        | 353,86 zł                    | 1 627,14 zł                  | 778,35 zł                 | 2 759,35                     |
| irynoketan                                            | 15,96                       | 510,95 zł                    | 5 507,61 zł                  | 1 756,40 zł               | 7 774,96                     |
| paklitaksel                                           | 10,64                       | 450,13 zł                    | 5 510,07 zł                  | 1 171,46 zł               | 7 131,67                     |
| ramucyrumab + pa-<br>klitaksel                        | 20,43                       | 67 292,93 zł                 | 13 199,32 zł                 | 2 687,37 zł               | 83 179,62                    |

Średni koszt przypadający na jednego pacjenta otrzymującego dalszą linię leczenia obliczano na podstawie udziałów poszczególnych leków w dalszej linii (Tabela 49) oraz ich kosztów (Tabela 50); oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Średni koszt dalszego leczenia systemowego.

| Dalsze leczenie                                | Udział w kolejnych liniach leczenia |          | Koszt        | Koszt dalszej linii leczenia, ważony % leczy-<br>nych |              |
|------------------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------|-------------------------------------------------------|--------------|
|                                                | PEMBRO+TRAS+CHT                     | TRAS+CHT |              | PEMBRO+TRAS+CHT                                       | TRAS+CHT     |
| folinian wapnia<br>+ fluorouracyl + irynotekan | ■                                   | ■        | 14 614,05 zł | ■                                                     | ■            |
| docetaksel                                     | ■                                   | ■        | 2 759,35 zł  | ■                                                     | ■            |
| irynotekan                                     | ■                                   | ■        | 7 774,96 zł  | ■                                                     | ■            |
| paklitaksel                                    | ■                                   | ■        | 7 131,67 zł  | ■                                                     | ■            |
| ramucyrumab + paklitaksel                      | ■                                   | ■        | 83 179,62 zł | ■                                                     | ■            |
| Łącznie                                        |                                     |          |              | 28 593,56 zł                                          | 41 104,52 zł |

Koszt dalszej terapii naliczano w modelu jednorazowo w momencie zakończenia leczenia pierwszej linii.

## 7.8 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbyna się ona w specjalistycznych ośrodkach obejmujących zazwyczaj hospicja czy oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej oszacowano na podstawie raportu w sprawie ustalenia taryfy świadczeń AOTMiT WT.521.5.2022, dotyczącego ustalenia wyceny świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej. W kolejnych podrozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów w zależności od formy opieki paliatywnej.

#### Opieka paliatywna w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym

W przypadku opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego lub w ramach hospicjum domowego konieczne jest przeprowadzenie kwalifikacji pacjenta. W ramach analizy AOTMiT uwzględniono koszty związane z infrastrukturą, wynagrodzeniami, transportem oraz wynagrodzeniami za czas dojazdu. Szczegółowe zestawienie kosztów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 53. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Kategoria kosztowa            | Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego | Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Infrastruktura                | 48,78 zł                                                                       | 8,13 zł                                     |
| Wynagrodzenie                 | 127,36 zł                                                                      | 136,35 zł                                   |
| Transport                     | nd.                                                                            | 30,30 zł                                    |
| Wynagrodzenie za czas dojazdu | nd.                                                                            | 104,99 zł                                   |
| Łączny koszt                  | 176,14 zł                                                                      | 279,77 zł                                   |

Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej na oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnego oszacowano na 176,14 zł, a do hospicjum domowego – 279,77 zł. W oszacowaniu przyjęto, że porada kwalifikacyjna będzie wykonywana jednorazowo przed rozpoczęciem opieki końca życia.

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentów w oddziale/hospicjum w przeliczeniu na osobodzień. Poszczególne kategorie kosztowe przedstawiono w Tabeli 54.

Tabela 54. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Kategoria kosztowa | Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | Hospicjum domowe |
|--------------------|----------------------------------------------------|------------------|
| Pobyt              | 656,12 zł                                          | 94,56 zł         |
| Leki               | 23,13 zł                                           | 0,25 zł          |
| Wyroby medyczne    | 5,91 zł                                            | 1,89 zł          |
| Procedury medyczne | 18,23 zł                                           | 0,58 zł          |

| Kategoria kosztowa | Oddział medycyny paliatywnej/<br>hospicjum stacjonarne | Hospicjum domowe |
|--------------------|--------------------------------------------------------|------------------|
| Wolontariusze      | 23,43 zł                                               | nd.              |
| Transport          | nd.                                                    | 11,78 zł         |
| Łączny koszt       | 726,82 zł                                              | 109,05 zł        |

W analizie AOTMiT koszt osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum domowym oszacowano na 726,82 zł, natomiast osobodzień w hospicjum domowym obliczono na 109,05 zł.

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017–2022 (zob. Tabela 55).

Tabela 55. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

| Długość pobytu            | Liczba pacjentów                                   |                  |
|---------------------------|----------------------------------------------------|------------------|
|                           | Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | Hospicjum domowe |
| 30 dni                    | 26 904                                             | 22 483           |
| 60 dni                    | 4 834                                              | 10 164           |
| 90 dni                    | 1 789                                              | 5 765            |
| 120 dni                   | 937                                                | 3 924            |
| 150 dni                   | 522                                                | 2 764            |
| 180 dni                   | 351                                                | 2 230            |
| 210 dni                   | 262                                                | 1 750            |
| 240 dni                   | 188                                                | 1 483            |
| 270 dni                   | 146                                                | 1 342            |
| 300 dni                   | 120                                                | 1 258            |
| 330 dni                   | 107                                                | 1 512            |
| 365 dni                   | 413                                                | 6 120            |
| Średni ważony czas pobytu | 51,2 dni                                           | 119,8 dni        |

Średnia liczba osobodni w oddziałach medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym w latach 2017–2022 wynosiła 51,2 dni, natomiast w hospicjum domowym – 119,8 dni.

W przypadku pacjentów otrzymujących opiekę końca życia w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym uwzględniono koszty związane z żywieniem dojelitowym oraz żywieniem pozajelitowym u pacjentów, którzy nie są w stanie odżywiać się samodzielnie. W analizie AOTMiT

WT.521.5.2022 koszt żywienia dojelitowego oszacowano na 184,68 zł, natomiast koszt kompletnego żywienia pozajelitowego na 369,36 zł.

Do oszacowania liczby świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym pacjentów w trakcie opieki terminalnej wykorzystano dane Krajowego Rejestru Nowotworów o liczbie zgonów w 2023 r. z powodu chorób nowotworowych (*KRN 2024*). W obliczeniach założono, że świadczenia związane z żywieniem pacjentów inną drogą niż doustną będą dotyczyły wyłącznie pacjentów z nowotworami jamy ustnej, gardła, przełyku, głowy i szyi, którym odpowiadają kody ICD-10: C00-C15. Łączna liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych wynosiła 89 066, w tym 4 586 (5,1%) zgonów dotyczyła chorób nowotworowych o kodach ICD-10: C00-C15. Jako że średnia liczba osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym wynosiła 51,2 dni oszacowano, że średnia liczba świadczeń związanych z żywieniem dojelitowym wynosi 2,6.

W badaniu *Domagała 2019* określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 55) oszacowano, że kompletne żywienie pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentów, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem. Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.**

| Nazwa świadczenia                                                               | Koszt [zł] | Liczba świadczeń | Koszt całkowity |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|-----------------|
| <b>Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne</b>                       |            |                  |                 |
| Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnego | 176 zł     | 1                | 176 zł          |
| Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym              | 727 zł     | 51,2             | 37 236 zł       |
| Żywienie dojelitowe                                                             | 185 zł     | 2,6              | 487 zł          |
| Kompletne żywienie pozajelitowe                                                 | 369 zł     | 6,8              | 2 502 zł        |
| Całkowity koszt opieki paliatywnej                                              |            |                  | 40 401 zł       |
| <b>Hospicjum domowe</b>                                                         |            |                  |                 |
| Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego                                     | 280 zł     | 1                | 280 zł          |
| Osobodzień w hospicjum domowym                                                  | 109 zł     | 119,8            | 13 069 zł       |
| Całkowity koszt opieki paliatywnej                                              |            |                  | 13 349 zł       |

Całkowity koszt opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym oszacowano na 40 401 zł, natomiast dla hospicjum domowego obliczono całkowity koszt równy 13 349 zł.

### Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

Koszty związane ze świadczeniami w ramach poradni medycyny paliatywnej w analizie AOTMiT WT.521.5.2022 oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia do 30.06.2024 r. Szczegółowe zestawienie świadczeń składających się na opiekę paliatywną wraz z kosztami przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.

| Nazwa świadczenia                                    | Infrastruktura | Wynagrodzenia | Leki    | Procedury medyczne | Wyroby medyczne | Całkowity koszt |
|------------------------------------------------------|----------------|---------------|---------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej       | 32,52 zł       | 96,81 zł      | 7,55 zł | 11,87 zł           | 2,61 zł         | 151,36 zł       |
| Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej   | 32,52 zł       | 48,04 zł      | 7,24 zł | 11,11 zł           | 18,77 zł        | 117,68 zł       |
| Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej     | 48,78 zł       | 62,55 zł      | –       | –                  | 0,62 zł         | 111,95 zł       |
| Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej | 56,91 zł       | 117,48 zł     | –       | –                  | –               | 174,39 zł       |

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV), zawierającego dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej (Tabela 45).

Tabela 58. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV)

| Kategoria                 | Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej | Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej |
|---------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Liczba świadczeń          | 50 479                                         | 318                                                |
| Liczba świadczeniobiorców | 11 392                                         | 97                                                 |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

| Kategoria                                     | Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej | Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę | 4,4                                            | 3,3                                                |

W kalkulacjach przyjęto również założenie, że 50% pacjentów otrzymujących poradę lekarską w skorzysta z porady psychologa. Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w poradni medycyny paliatywnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.

| Nazwa świadczenia                                    | Koszt [zł] | Liczba świadczeń | Koszt całkowity |
|------------------------------------------------------|------------|------------------|-----------------|
| Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej       | 151 zł     | 4,4              | 671 zł          |
| Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej   | 118 zł     | 3,3              | 386 zł          |
| Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej     | 112 zł     | 2,2              | 248 zł          |
| Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej | 174 zł     | 1                | 174 zł          |
| Całkowity koszt opieki paliatywnej                   |            |                  | 1 479 zł        |

#### Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawiano w Tabeli 60.

Tabela 60. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).

| Forma opieki paliatywnej                               | Liczba osób, którym udzielono świadczeń w 2023 r. | Udział |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------|
| Oddział medycyny paliatywnej/<br>hospicjum stacjonarne | 42 485                                            | 34,9%  |
| Poradnia medycyny paliatywnej                          | 11 780                                            | 9,7%   |
| Hospicjum domowe                                       | 67 401                                            | 55,4%  |
| Łącznie                                                | 121 666                                           | 100%   |

Z uzyskanych danych wynika, że w 2023 r. ponad połowa pacjentów otrzymała opiekę paliatywną w warunkach domowych.

Powyższe udziały wykorzystano do obliczenia średniego kosztu opieki terminalnej w Polsce, co przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

| Forma opieki paliatywnej                           | Udział | Całkowity koszt opieki |
|----------------------------------------------------|--------|------------------------|
| Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne | 34,9%  | 40 401,35 zł           |
| Poradnia medycyny paliatywnej                      | 9,7%   | 13 348,87 zł           |
| Hospicjum domowe                                   | 55,4%  | 1 478,91 zł            |
| Średni koszt opieki paliatywnej                    |        | 21 646,15 zł           |

Koszt opieki paliatywnej w Polsce oszacowano na 21 646,15 zł i był naliczany w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.



## 8 Walidacja modelu

### 8.1.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzono, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- zwiększenie (obniżenie) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- w wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniły się,
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki AW przedstawiono w Rozdziałach 10.2.1 i 10.2.2.

### 8.1.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania pembrolizumabu skojarzonego z trastuzumabem i

chemioterapią w leczeniu pierwszej linii HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJ (zob. Rozdział 14.1). Do wyników odnalezionych badań odniesiono w się w Dyskusji (zob. Rozdział 12).

### 8.1.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono dodatkowy szybki przegląd literatury poprzez *Google*, którego celem było odnalezienie publikacji zawierających długookresowe dane dotyczące przeżycia całkowitego z badań klinicznych lub rzeczywistej praktyki klinicznej, u chorych na HER2-dodatniego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w populacji zgodnej z wnioskiem.

Nie zidentyfikowano długookresowych danych przeżycia *stricte* w populacji docelowej niniejszej analizy, tj. u chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ , wobec czego w walidacji uwzględniono wyniki analizy końcowej randomizowanej próby klinicznej *JACOB* (Tabernero 2023), źródła wysoce zgodnego z niniejszą analizą zarówno pod względem interwencji (terapia skojarzona TRAS+CHT) jak i populacji (HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego).

Badanie *JACOB* było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu pierwszej linii HER2-dodatniego przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (publikacja główna: Tabernero 2018).

Tabela 62. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania *JACOB* (Tabernero 2018).

| Parametr                            | Wartość |
|-------------------------------------|---------|
| Liczba pacjentów w ramieniu placebo | 392     |
| Mediana wieku                       | 61 lat  |
| Odsetek mężczyzn                    | 82%     |

W ramach walidacji porównano mediany OS oraz odsetki przeżycia całkowitego w 2., 4., 6., 8. i 10. miesiącu, a następnie w 5-miesięcznych odstępach, tj. projekcji przeżycia w ramieniu komparatora w modelu ekonomicznym (zgodnie z dopasowanym modelem w analizie podstawowej) oraz odsetków przeżyć w ramieniu TRAS+CHT w badaniu *JACOB*, sczytanych z wykresu krzywej OS Kaplana-Meiera; zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Ocena długoterminowa OS u chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

| Wynik zdrowotny | Model ekonomiczny | JACOB (Tabernero 2023) <sup>^</sup> | Różnica: model vs JACOB |
|-----------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| 2-mies. OS      | 98,2%             | 93,5%                               | 4,70 p.p.               |
| 4-mies. OS      | 92,6%             | 89,2%                               | 3,40 p.p.               |
| 6-mies. OS      | 86,5%             | 81,1%                               | 5,40 p.p.               |
| 8-mies. OS      | 79,2%             | 74,6%                               | 4,60 p.p.               |
| 10-mies. OS     | 71,6%             | 67,7%                               | 3,90 p.p.               |
| 15-mies. OS     | 55,4%             | 48,2%                               | 7,20 p.p.               |
| 20-mies. OS     | 42,9%             | 38,0%                               | 4,90 p.p.               |
| 25-mies. OS     | 34,7%             | 28,7%                               | 6,00 p.p.               |
| 30-mies. OS     | 29,0%             | 24,0%                               | 5,00 p.p.               |
| 35-mies. OS     | 25,0%             | 22,0%                               | 3,00 p.p.               |
| 40-mies. OS     | 21,7%             | 19,2%                               | 2,50 p.p.               |
| 45-mies. OS     | 19,1%             | 13,9%                               | 5,20 p.p.               |
| 50-mies. OS     | 16,9%             | 13,6%                               | 3,30 p.p.               |
| 55-mies. OS     | 15,2%             | 12,3%                               | 2,90 p.p.               |
| 60-mies. OS     | 13,5%             | 12,3%                               | 1,20 p.p.               |
| 65-mies. OS     | 12,1%             | 12,3%                               | -0,20 p.p.              |
| 70-mies. OS     | 10,9%             | 12,3%                               | -1,40 p.p.              |
| mediana OS      | 16,1 mies.*       | 14,2 mies.                          | 1,9 mies.               |

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane szcztane z wykresu.

Przeprowadzone porównanie wskazuje, że czas przeżycia całkowitego pacjentów z grupy komparatora w modelu jest nieco dłuższy od obserwowanego w ramieniu TRAS+CHT w badaniu JACOB (mediana OS wyższa o 1,9 miesiąca). Różnice w odsetkach przeżyć zmieniają się w zależności od czasu (średnia różnica w horyzoncie 70 miesięcy: o 3,6 p.p. wyższa w modelu względem badania JACOB).

Zaobserwowane różnice są umiarkowane i mogą wynikać z niepełnej zgodności populacji badania JACOB z populacją modelu. Do badania JACOB włączano chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, bez względu na ocenę ekspresji PD-L1 wg skali CPS, co może mieć wpływ na wyniki OS.

Podsumowując, przeprowadzona walidacja jest ograniczona niepełną zgodnością populacji docelowej z populacją badania JACOB, jednak różnice w wynikach nie są znaczące.

## 9 Zestawienie parametrów modelu

### 9.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 64.

Tabela 64. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

| Parametr                                               | Wartość                                                   | Źródło/założenie                                                                            |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parametry ogólne                                       |                                                           |                                                                                             |
| Perspektywa analizy                                    | Perspektywa płatnika publicznego                          | AOTMiT 2016                                                                                 |
| Horyzont czasowy                                       | Dożywni (30 lat)                                          | założenie własne; AOTMiT 2016                                                               |
| Długość cyklu modelu                                   | 7 dni                                                     | założenie własne, uzasadnione częstotliwością podawania leków dla uwzględnionych schematów  |
| Roczna stopa dyskonta dla kosztów                      | 5,0%                                                      | AOTMiT 2016                                                                                 |
| Roczna stopa dyskonta dla efektów                      | 3,5%                                                      | AOTMiT 2016                                                                                 |
| Charakterystyka wyjściowa kohorty modelu               |                                                           |                                                                                             |
| Wiek                                                   | 61 lat                                                    | KEYNOTE-811 (EPAR KEYTRUDA 2024)                                                            |
| Odsetek mężczyzn                                       | 80,3%                                                     | KEYNOTE-811 (EPAR KEYTRUDA 2024)                                                            |
| Masa ciała                                             | 68,2 kg                                                   | KEYNOTE-811 (EPAR KEYTRUDA 2024)                                                            |
| Powierzchnia ciała                                     | 1,8 m <sup>2</sup>                                        | KEYNOTE-811 (EPAR KEYTRUDA 2024)                                                            |
| Parametry dotyczące efektywności klinicznej            |                                                           |                                                                                             |
| Krzywa OS dla PEMBRO+TRAS+CHT                          | Model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach | Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥1) |
| Krzywa OS dla TRAS+CHT                                 | Model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach | Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥1) |
| Zanikanie efektu leczenia ( <i>treatment waning</i> ). | brak uwzględnienia zanikania efektu leczenia              | Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥1) |
| Umieralność w populacji ogólnej                        | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 14.3, Tabela 91)  | GUS 2025                                                                                    |
| Krzywa PFS dla PEMBRO+TRAS+CHT                         | Model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach | Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥1) |
| Krzywa PFS dla TRAS+CHT                                | Model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach | Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥1) |

| Parametr                                                                                           | Wartość                                                                                                                      | Źródło/założenie                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Krzywa ToT dla PEMBRO+TRAS+CHT                                                                     | Model uogólniony gamma                                                                                                       | Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq 1$ ) |
| Krzywa ToT dla TRAS+CHT                                                                            | Model wykładniczy                                                                                                            | Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq 1$ ) |
| Częstość występowania i średnia liczba epizodów zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia $\geq 3$ | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.4, Tabela 21)                                                                      | Badanie KEYNOTE-811                                                                                |
| Intensywność dawki substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia (RDI/compliance)            | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.2, Tabela 36)                                                                      | Badanie KEYNOTE-811                                                                                |
| Użyteczności stanów zdrowia                                                                        |                                                                                                                              |                                                                                                    |
| Użyteczność w stanie wolnym od progresji (PFS; <i>pooled data</i> )                                |                                                                                                                              | Badanie KEYNOTE-811 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2019)           |
| Użyteczność w stanie po progresji choroby (PD; <i>pooled data</i> )                                |                                                                                                                              | Badanie KEYNOTE-811 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2019)           |
| Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych                                              |                                                                                                                              | Badanie KEYNOTE-811 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2019)           |
| Obniżenie użyteczności związane z wiekiem                                                          | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.2.1, Tabela 29)                                                                    | Golicki 2021                                                                                       |
| Rozkład schematów leczenia                                                                         |                                                                                                                              |                                                                                                    |
| Rozkład schematów CHT dla wnioskowanej technologii                                                 | PEMBRO+TRAS+FP: 15,8%<br>PEMBRO+TRAS+CAPOX: 84,2%                                                                            | KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq 1$ )                                         |
| Rozkład schematów CHT dla komparatora                                                              | TRAS+FP: 14,2%<br>TRAS+CAPOX: 85,8%                                                                                          | KEYNOTE-811 (subpopulacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq 1$ )                                         |
| Struktura 2+ linii leczenia                                                                        | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.7, Tabela 49)                                                                      | KEYNOTE-811, z uwzględnieniem schematów refundowanych w Polsce                                     |
| Parametry kosztowe                                                                                 |                                                                                                                              |                                                                                                    |
| Koszt opakowania leku KEYTRUDA 25 mg/ml                                                            | CHB z RSS:<br>CHB bez RSS: 14 927,60 zł                                                                                      | Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)                             |
| Koszt jednostkowy TRAS                                                                             | 2,074576 zł/mg                                                                                                               | DGL 28/07/2025                                                                                     |
| Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach CHT                        | cisplatyna: 0,630434 zł/mg<br>5-fluorouracyl: 0,013027 zł/mg<br>oksalipatyna: 0,438806 zł/mg<br>kapecytabina: 0,002722 zł/mg | DGL 28/07/2025                                                                                     |
| Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia                     | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.1, Tabela 35)                                                                      | DGL 28/07/2025, platformazakupowa.pl                                                               |

| Parametr                                                                                                        | Wartość                                                   | Źródło/założenie                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z programu lekowego                                              | 861,49 zł                                                 | Wartość punktowa: 1k do NFZ 29/2025/DGL<br>Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024                                                                                                                                                                             |
| Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z katalogu chemioterapii                                         | 690,30 zł                                                 | Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL<br>Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024                                                                                                                                                                        |
| Hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej             | 885,00 zł                                                 | Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL<br>Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024                                                                                                                                                                        |
| Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem | 7 327,80 zł / rok                                         | zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL<br>Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024                                                                                                                                                                                           |
| Okresowa ocena skuteczności chemioterapii                                                                       | 478,61 zł / miesiąc                                       | zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL<br>Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024                                                                                                                                                                                          |
| Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS (poza okresem aktywnego leczenia systemowego)             | 22,13 zł                                                  | NFZ 60/2025/DSOZ (wycena punktowa świadczeń); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)                                                                                                        |
| Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie progresji choroby                                             | 73,82 zł                                                  | Statystyki NFZ, NFZ 54/2025/DSM, zał. 1 do NFZ 60/2025/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ (wycena punktowa świadczeń); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów) |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych                                                                           | PEMBRO+TRAS+CHT: 614,93 zł<br>TRAS+CHT: 917,12 zł         | statystyki.nfz.gov.pl<br>Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024<br>Częstości i liczby zdarzeń oraz odsetek hospitalizowanych: KN811 CEM Report 2025                                                                                                           |
| Koszty dalszego leczenia systemowego                                                                            | PEMBRO+TRAS+CHT – 28 593,56 zł<br>TRAS+CHT – 41 104,52 zł | Ceny leków: DGL 28/07/2025, platforma-zakupowa.pl<br>Wartość punktowa świadczeń: Zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL, Zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL<br>Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024<br>Rozkład dalszej linii leczenia: KEYNOTE-811                               |
| Koszt opieki końca życia                                                                                        | 21 646,15 zł                                              | AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV                                                                                                                                                                                                         |

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziale 10.1.

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq$  1

## 9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na kierunkową (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz analizę scenariuszową (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

### 9.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)

W jednokierunkowej analizie testowano pojedyncze parametry modelu w zakresach wartości min-max, przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 65. Parametry modelu testowane w OWSA wraz z zakresem min-max testowanych wartości.

| Lp. | Parametr                                                         | Wartość- analiza podstawowa                                 | Wartość – OWSA- min                                         | Wartość – OWSA – max                                        | Źródło zakresu zmienności |
|-----|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1   | Dyskontowanie kosztów                                            | 5,0%                                                        | 0,0%                                                        | 6,0%                                                        | Arbitralny zakres         |
| 2   | Dyskontowanie efektów                                            | 3,5%                                                        | 0,0%                                                        | 5,0%                                                        | Arbitralny zakres         |
| 3   | Średnia powierzchnia ciała pacjentów                             | 1,8 m <sup>2</sup>                                          | 1,44 m <sup>2</sup>                                         | 2,16 m <sup>2</sup>                                         | +/- 20%                   |
| 4   | Średni wiek pacjentów                                            | 61 lat                                                      | 48,8 lat                                                    | 73,2 lat                                                    | +/- 20%                   |
| 5   | Średnia masa ciała pacjentów                                     | 68,2 kg                                                     | 54,56 kg                                                    | 81,84 kg                                                    | +/- 20%                   |
| 6   | Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych                            | PEMBRO+TRAS+CHT: 614,93 zł<br>TRAS+CHT: 917,12 zł           | PEMBRO+TRAS+CHT: 553,44 zł<br>TRAS+CHT: 676,42 zł           | PEMBRO+TRAS+CHT: 825,41 zł<br>TRAS+CHT: 1 008,83 zł         | +/- 10%                   |
| 7   | Zmiana wartości RDI ( <i>compliance</i> )                        | Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.2, Tabela 36)     | Wartości w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 36)- 20%       | Dawki planowe dla wszystkich leków (RDI = 1)                | -20% / RDI =1             |
| 8   | Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (stan po progresji) | 73,82 zł                                                    | 66,44 zł                                                    | 81,20 zł                                                    | +/- 10%                   |
| 9   | Koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (stan PFS)          | 22,13 zł                                                    | 19,92 zł                                                    | 24,34 zł                                                    | +/- 10%                   |
| 10  | Koszty diagnostyki/monitorowania w trakcie leczenia              | 7 327,80 zł (ryczałt)<br>478,61 zł (ocena skuteczności CHT) | 6 595,02 zł (ryczałt)<br>430,75 zł (ocena skuteczności CHT) | 8 060,58 zł (ryczałt)<br>526,47 zł (ocena skuteczności CHT) | +/- 10%                   |
| 11  | Koszty opieki terminalnej                                        | 21 646,15 zł                                                | 19 481,53 zł                                                | 23 810,76 zł                                                | +/- 10%                   |
| 12  | Użyteczność w stanie progresji choroby                           | ■                                                           | ■                                                           | ■                                                           | 95% CI                    |

| Lp. | Parametr                 | Wartość- analiza podstawowa | Wartość – OWSA- min | Wartość – OWSA – max | Źródło zakresu zmienności |
|-----|--------------------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|
| 13  | Użyteczność w stanie PFS |                             |                     |                      | 95% CI                    |

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.2.1.

## 9.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej AW testowano 15 scenariuszy, których założenia przedstawiono w poniższej tabeli. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy.

Tabela 66. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

| Lp.   | Scenariusz                                                               | Założenie analizy podstawowej                                                   | Założenie analizy scenariuszowej                       | Uzasadnienie rozważanego scenariusza                                              |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| AW: 1 | Brak dyskontowania                                                       | Dyskontowanie kosztów: 5%<br>Dyskontowanie efektów: 3,5%                        | Dyskontowanie kosztów: 0%<br>Dyskontowanie efektów: 0% | Zgodnie z AOTMiT 2016                                                             |
| AW: 2 | Dawkowanie PEMBRO w schemacie co 6 tyg.                                  | Dawkowanie PEMBRO w schemacie co 3 tyg.                                         | Dawkowanie PEMBRO w schemacie co 6 tyg.                | Alternatywny schemat PEMBRO dopuszczony we wnioskowanym programie lekowym         |
| AW: 3 | Brak uwzgl. kosztów dalszego leczenia systemowego                        | Uwzględnienie kosztów dalszego leczenia systemowego                             | Brak uwzgl. kosztów dalszego leczenia systemowego      | Założenie własne                                                                  |
| AW: 4 | Horyzont analizy: 10 lat                                                 | Dożywotni (30 lat)                                                              | 10 lat                                                 | Alternatywny próg odcięcia dla horyzontu dożywotniego                             |
| AW: 5 | Użyteczności – czas do zgonu                                             | Użyteczności zależne od stanu zdrowotnego                                       | Użyteczności zależne od czasu do zgonu                 | Alternatywne podejście do naliczania użyteczności w modelu, na podst. KEYNOTE-811 |
| AW: 6 | Użyteczności – brak korekty o użyteczność związaną z wiekiem             | Użyteczności skorygowane o użyteczność związaną z wiekiem dla populacji ogólnej | Brak korekty o użyteczność związaną z wiekiem          | Założenie własne                                                                  |
| AW: 7 | Użyteczności – badanie KEYNOTE-811 (europejski zestaw norm użyteczności) |                                                                                 |                                                        |                                                                                   |



| Lp.    | Scenariusz                                                                                | Założenie analizy podstawowej                                                          | Założenie analizy scenariuszowej                                                                                                           | Uzasadnienie rozważanego scenariusza                                                                                                                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AW: 8  | Czas trwania leczenia (ToT) – krzywe KM + model wykładniczy                               | Model uogólniony gamma (PEMBRO+TRAS+CHT), model wykładniczy (TRAS+CHT)                 | Krzywe Kaplana-Meiera + model wykładniczy (dla obu strategii)                                                                              | Alternatywne krzywe czasu leczenia o dobrej jakości dopasowania do danych                                                                                                     |
| AW: 9  | Czas trwania leczenia (ToT) – model parametryczny Weibulla                                |                                                                                        | Modele Weibulla (dla obu strategii)                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |
| AW: 10 | Czas trwania leczenia (ToT) – model parametryczny wykładniczy                             |                                                                                        | Modele wykładnicze (dla obu strategii)                                                                                                     |                                                                                                                                                                               |
| AW: 11 | Czas trwania CHT – max 6 cykli                                                            | Bez ograniczeń max. liczby cykli CHT                                                   | Max. 6 cykli                                                                                                                               | W badaniu KEYNOTE-811 możliwe było odstawienie pochodnych platyny po 6 cyklach, zgodnie z lokalnymi wytycznymi                                                                |
| AW: 12 | Alternatywna krzywa OS dla PEMBRO+TRAS+CHT                                                | Model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach                              | Model <i>spline</i> proporcjonalnych szans, 2 węzły (PEMBRO+TRAS+CHT)                                                                      | Alternatywny model <i>spline</i> o realistycznej projekcji długookresowej                                                                                                     |
| AW: 13 | Alternatywne krzywe OS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (modele <i>spline</i> , wariant 1)  | model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT) | Model <i>spline</i> proporcjonalnych szans, 3 węzły (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT)                                                           | Model <i>spline</i> , z ekstrapolacją pozbawioną ograniczenia związanego z przecinaniem się krzywych OS i PFS                                                                 |
| AW: 14 | Alternatywne krzywe OS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (modele <i>spline</i> , wariant 2)  | model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT) | Model <i>spline</i> proporcjonalnych szans, 1 węzeł (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT)                                                           | Modele sklejane o najlepszym dopasowaniu do danych wg AIC/BIC, jednak mniej realistyczne długookresowo                                                                        |
| AW: 15 | Alternatywne krzywe OS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (standardowe modele parametryczne)  | model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT) | Modele uogólnione gamma (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT)                                                                                       | Modele parametryczne o najlepszym (poza nie-realistycznymi modelami loglogistycznym i lognormalnym) dopasowaniu do danych wg AIC/BIC, jednak mniej realistyczne długookresowo |
| AW: 16 | Alternatywne krzywe PFS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (modele <i>spline</i> )            | model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT) | Model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł (PEMBRO+TRAS+CHT)<br>Model <i>spline</i> proporcjonalnych szans, 1 węzeł (TRAS+CHT) | Modele sklejane o najlepszym dopasowaniu do danych wg AIC/BIC, jednak mniej realistyczne długookresowo                                                                        |
| AW: 17 | Alternatywne krzywe PFS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (standardowe modele parametryczne) | model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT) | Model uogólniony gamma (PEMBRO+TRAS+CHT)<br>Model log-logistyczny (TRAS+CHT)                                                               | Modele sklejane o najlepszym dopasowaniu do danych wg AIC/BIC, jednak mniej realistyczne długookresowo                                                                        |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

| Lp.    | Scenariusz                                                            | Założenie analizy podstawowej                                                                   | Założenie analizy scenariuszowej                                                                                                                                                                                                 | Uzasadnienie rozważanego scenariusza                                                      |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| AW: 18 | Alternatywne krzywe OS i PFS dla PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT           | OS, PFS: model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach (PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT) | OS: model <i>spline</i> proporcjonalnych szans, 2 węzeł<br>(PEMBRO+TRAS+CHT),<br>model gamma (TRAS+CHT)<br>PFS: model <i>spline</i> proporcjonalnych hazardów, 2 węzeł<br>(PEMBRO+TRAS+CHT),<br>model log-logistyczny (TRAS+CHT) | Alternatywny zestaw krzywych o realistycznej projekcji długookresowej                     |
| AW: 19 | Uwzględnienie zanikania skuteczności leku ( <i>treatment waning</i> ) | Brak uwzględnienia zanikania skuteczności leczenia                                              | Uwzględnienie zanikania skuteczności leku                                                                                                                                                                                        | Założenie własne: początek utraty efektu po 7 latach, całkowita utrata efektu po 9 latach |

Wyniki analizy scenariuszowej przedstawiono w Rozdziale 10.2.2.

### 9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W kolejnej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych. Pełne zestawienie parametrów modelu wraz z odpowiadającymi im rozkładami przedstawiono w arkuszu 'PSA Setup' modelu ekonomicznego stanowiącego załącznik do niniejszego dokumentu.

Dla parametrów, dla których nieznana była wartość błędu standardowego pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 10% wartości średniej.

Tabela 67. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

| Kategoria parametrów                                                         | Wykorzystane rozkłady | Komentarz/założenia                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Charakterystyka populacji docelowej - zmienne ciągłe (wiek, masa ciała, BSA) | log-normalny          | Rozkłady w oparciu o średnie i SE z badania KEYNOTE-811                        |
| Charakterystyka populacji docelowej – odsetki (rozkład płci)                 | beta                  | Rozkład w oparciu o odsetek oraz liczbę pacjentów w badaniu KEYNOTE-811        |
| Odsetki pacjentów z $\geq 1$ zdarzeniem AEs                                  | beta                  | Rozkłady w oparciu o odsetki oraz liczbę pacjentów w badaniu KEYNOTE-811       |
| Liczba epizodów AEs na pacjenta z $\geq 1$ zdarzeniem                        | log-normalny          | Rozkłady w oparciu o średnie i SE z badania KEYNOTE-811                        |
| Odsetki hospitalizowanych z powodu AEs                                       | beta                  | Rozkłady w oparciu o odsetki oraz liczbę pacjentów z AEs w badaniu KEYNOTE-811 |

| Kategoria parametrów                      | Wykorzystane rozkłady   | Komentarz/założenia                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parametry kosztowe                        | gamma                   | Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 10% wartości średnich)                                                     |
| Względna intensywność dawkowania          | beta                    | Rozkłady w oparciu o średnie i SE z badania KEYNOTE-811                                                                                    |
| Rozkład 2+ linii leczenia                 | beta                    | Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 10% wartości średnich)                                                     |
| Czas trwania 2+ linii leczenia            | log-normalny            | Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 10% wartości średnich)                                                     |
| Użyteczności stanów zdrowia               | beta                    | Rozkłady w oparciu o średnie i SE z badania KEYNOTE-811                                                                                    |
| Parametry modeli przeżycia (OS, PFS, ToT) | wielowymiarowy normalny | Rozkłady w oparciu o macierze wariancji-kowariancji wygenerowane w procesie dopasowania krzywych do danych przeżycia z badania KEYNOTE-811 |

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.2.3.

## 10 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na zaniedbywalne – w stosunku do wydatków płatnika publicznego – koszty ponoszone przez pacjentów w ramach leczenia zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJ, w szczególności brak współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparator, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowania tj.: 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych.

### 10.1 Analiza podstawowa

#### 10.1.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższych tabelach, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Tabela 68) i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA (Tabela 69), zestawiono oszacowania zdyskontowanych kosztów ponoszonych na leczenie HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS  $\geq 1$ , z zastosowaniem wnioskowanej technologii (PEMBRO+TRAS+CHT) oraz komparatora (TRAS+CHT), z wyodrębnieniem poszczególnych kategorii kosztowych.

Tabela 68. Zestawienie oszacowań kosztów (analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS).

| Kategoria                                 | PEMBRO+TRAS+CHT | TRAS+CHT         | PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT |
|-------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------------------|
| Koszty lekowe, w tym:                     |                 | 14 343 zł        |                             |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA)                  |                 | 0 zł             |                             |
| Trastuzumab                               | 15 039 zł       | 12 195 zł        | 2 845 zł                    |
| Chemioterapia                             | 2 502 zł        | 2 148 zł         | 354 zł                      |
| Koszty podania/wydania leków              | 15 039 zł       | 10 791 zł        | 4 248 zł                    |
| Koszty diagnostyki/monitorowania 1L       | 7 323 zł        | 4 963 zł         | 2 360 zł                    |
| Koszty leczenia po progresji choroby (PD) | 2 560 zł        | 2 891 zł         | -331 zł                     |
| Koszty w stanie wolnym od progresji (PFS) | 2 765 zł        | 1 639 zł         | 1 126 zł                    |
| Koszty leczenia AEs                       | 615 zł          | 917 zł           | -302 zł                     |
| Koszty leczenia kolejnych linii           | 27 229 zł       | 39 413 zł        | -12 184 zł                  |
| Koszty opieki końca życia                 | 18 341 zł       | 19 338 zł        | -997 zł                     |
| <b>Łączny koszt (z RSS)</b>               |                 | <b>94 295 zł</b> |                             |

Tabela 69. Zestawienie oszacowań kosztów (analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS).

| Kategoria                                 | PEMBRO+TRAS+CHT   | TRAS+CHT         | PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT |
|-------------------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------------|
| Koszty lekowe, w tym:                     | 534 990 zł        | 30 097 zł        | 504 893 zł                  |
| Pembrolizumab (KEYTRUDA)                  | 495 086 zł        | 0 zł             | 495 086 zł                  |
| Trastuzumab                               | 15 039 zł         | 12 195 zł        | 2 845 zł                    |
| Chemioterapia                             | 2 502 zł          | 2 148 zł         | 354 zł                      |
| Koszty podania/wydania leków              | 15 039 zł         | 10 791 zł        | 4 248 zł                    |
| Koszty diagnostyki/monitorowania 1L       | 7 323 zł          | 4 963 zł         | 2 360 zł                    |
| Koszty leczenia po progresji choroby (PD) | 2 560 zł          | 2 891 zł         | -331 zł                     |
| Koszty w stanie wolnym od progresji (PFS) | 2 765 zł          | 1 639 zł         | 1 126 zł                    |
| Koszty leczenia AEs                       | 615 zł            | 917 zł           | -302 zł                     |
| Koszty leczenia kolejnych linii           | 27 229 zł         | 39 413 zł        | -12 184 zł                  |
| Koszty opieki końca życia                 | 18 341 zł         | 19 338 zł        | -997 zł                     |
| <b>Łączny koszt (z RSS)</b>               | <b>586 501 zł</b> | <b>94 295 zł</b> | <b>492 205 zł</b>           |

Średni całkowity koszt leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS  $\geq 1$  u jednego pacjenta w horyzoncie

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

dożywotnim oszacowano na ████████ (586,5 tys. zł bez uwzględnienia RSS) w ramieniu PEMBRO+TRAS+CHT oraz 94,3 tys. zł w ramieniu TRAS+CHT. Największy udział w całkowitym koszcie wnioskowanej technologii ma koszt leku KEYTRUDA (██████ w wariancie z RSS i 84% bez RSS).

W kolejnej tabeli zestawiono efekty zdrowotne osiągane w modelu z uwzględnieniem dyskontowania na poziomie 3,5% rocznie.

Tabela 70. Zestawienie efektów zdrowotnych osiąganych w modelu (analiza podstawowa).

| Kategoria                                        | PEMBRO+TRAS+CHT | TRAS+CHT | PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------|-----------------------------|
| Lata życia - łącznie, w tym:                     | 3,28            | 2,26     | 1,02                        |
| Lata życia wolne od progresji choroby (PFS)      | 2,59            | 1,49     | 1,10                        |
| Lata życia po progresji choroby (PD)             | 0,69            | 0,78     | -0,09                       |
| QALY - łącznie, w tym:                           | 3,02            | 2,10     | 0,93                        |
| QALY w okresie wolnym od progresji choroby (PFS) | 2,47            | 1,42     | 1,05                        |
| QALY w okresie po progresji choroby (PD)         | 0,62            | 0,70     | -0,08                       |
| utrata QALY związana z AEs                       | -0,01           | -0,01    | 0,00                        |

Średnia liczba zdyskontowanych lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wynosi odpowiednio 3,28 i 3,02 dla terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią oraz 2,26 i 2,10 dla terapii TRAS+CHT, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

### 10.1.2 Analiza inkrementalna użyteczności kosztów (CUA) i efektywności kosztów (CEA)

W kolejnych dwóch podrozdziałach przedstawiono podstawowe wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka oraz bez jego zastosowania.

#### 10.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy podstawowej użyteczności kosztów i efektywności kosztów dla zyskanych lat życia, w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA.

Tabela 71. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS).

| Wyniki           | PEMBRO+TRAS+CHT | TRAS+CHT  | Różnica (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT) |
|------------------|-----------------|-----------|---------------------------------------|
| Całkowite koszty | ████████        | 94 295 zł | ████████                              |
| Uzyskane LY      | 3,28            | 2,26      | 1,02                                  |
| Uzyskane QALY    | 3,02            | 2,10      | 0,93                                  |
| ICER [za LYG]    |                 | ████████  |                                       |
| ICUR [za QALY]   |                 | ████████  |                                       |

Zastosowanie terapii PEMBRO+TRAS+CHT zamiast terapii TRAS+CHT wiąże się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w wysokości ██████████ oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 0,93 QALY oraz 1,02 lat życia.

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora, wyniosła ██████████ i znajduje się ██████████ progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████.

#### 10.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 72. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS).

| Wyniki           | PEMBRO+TRAS+CHT | TRAS+CHT        | Różnica (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT) |
|------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
| Całkowite koszty | 586 501 zł      | 94 295 zł       | 492 205 zł                            |
| Uzyskane LY      | 3,28            | 2,26            | 1,02                                  |
| Uzyskane QALY    | 3,02            | 2,10            | 0,93                                  |
| ICER [za LYG]    |                 | 484 151 zł/LYG  |                                       |
| ICUR [za QALY]   |                 | 530 598 zł/QALY |                                       |

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu KEYTRUDA, różnica kosztów między wnioskowaną technologią a komparatorem wzrasta do 492,2 tys. zł, a wartość wskaźnika ICUR wynosi **530 598 zł/QALY** i przekracza wysokość obowiązującego progu opłacalności dla technologii lekowych w Polsce. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na **484 151 zł/LYG**.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 24/10/2023), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

### 10.1.3 Analiza progowa dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii w ramach CUA przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, przy których koszt uzyskania jednego QALY, wynikający z zastąpienia komparatora wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (217 641 zł/QALY).



Tabela 73. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu KEYTRUDA, analiza podstawowa.

| Produkt leczniczy                                                | Progowa CZN | Progowa UCZ | Progowa CH | Progowa CHB |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji |             |             |            |             |

Progowa cena zbytu netto leku KEYTRUDA w analizie podstawowej wynosi . Progową cenę hurtową brutto oszacowano na

## 10.2 Analiza wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, która składała się z:

- Deterministycznej analizy wrażliwości – jednokierunkowej (OWSA) i scenariuszowej,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA).

Wszystkie analizy wykonano równolegle w wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

### 10.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)

Parametry modelu i zakres ich wartości testowane w jednokierunkowej AW przedstawiono w Rozdziale 9.2.1.

#### Wariant z uwzględnieniem RSS

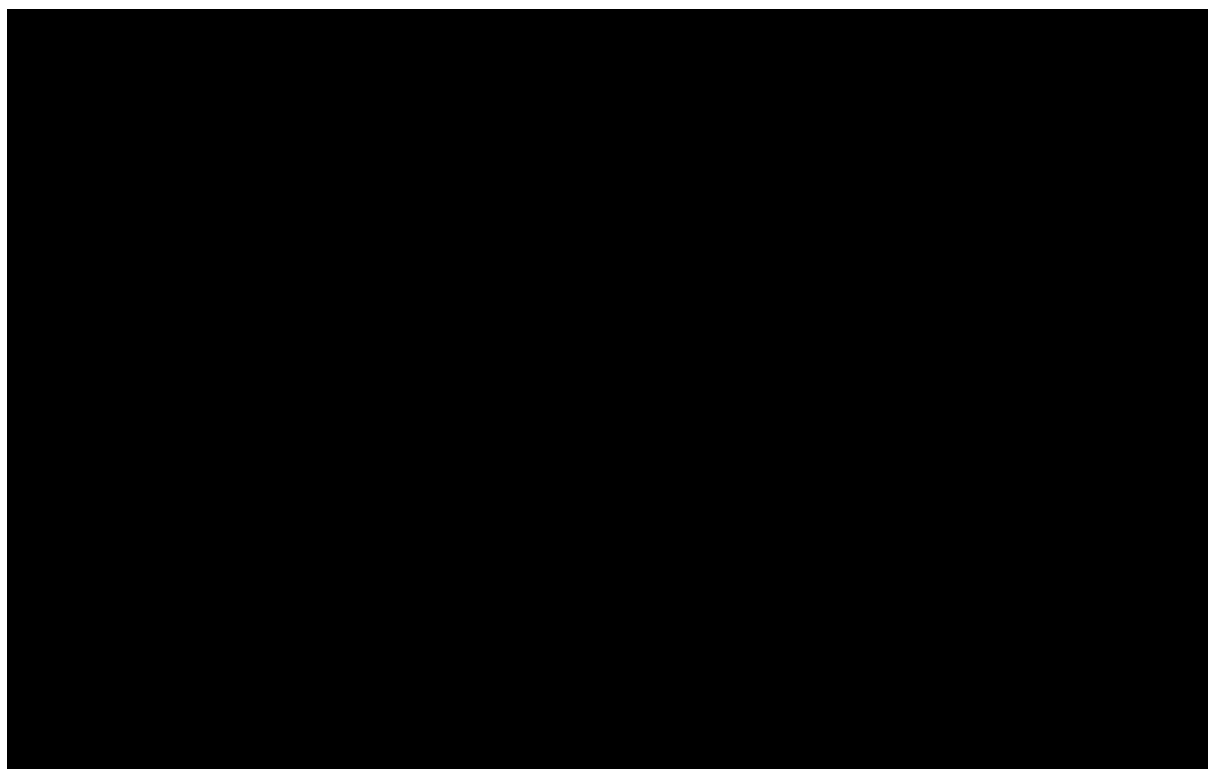
Główne wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresie, uwzględniając 10 parametrów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR.

Tabela 74. Wyniki jednokierunkowej AW (OWSA) - Top 10 parametrów o największym wpływie na ICUR (z uwzględnieniem RSS).

| Ran-<br>king | nazwa parametru (zakres wartości min-max)                       | ICUR- min. wartość<br>parametru | ICUR- max. wartość<br>parametru | łączny rozrzut ICUR |
|--------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 1            | Dyskontowanie efektów 5% / 0%                                   |                                 |                                 |                     |
| 2            | Zmiana wartości RDI ( <i>compliance</i> )                       |                                 |                                 |                     |
| 3            | Średni wiek pacjentów +/- 20%                                   |                                 |                                 |                     |
| 4            | Dyskontowanie kosztów 6% / 0%                                   |                                 |                                 |                     |
| 5            | Średnia masa ciała pacjentów +/- 20%                            |                                 |                                 |                     |
| 6            | Wartość użyteczności w stanie wolnym od progresji (PFS), 95% CI |                                 |                                 |                     |
| 7            | Wartość użyteczności w stanie po progresji (PD), 95% CI         |                                 |                                 |                     |
| 8            | Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia +/- 10%             |                                 |                                 |                     |
| 9            | Koszty monitorowania w stanie wolnym od progresji +/- 10%       |                                 |                                 |                     |
| 10           | Koszty opieki terminalnej +/- 10%                               |                                 |                                 |                     |



Wykres 21. Wykres tornado (OWSA) – Top 10 parametrów o największym wpływie na ICUR (z uwzględnieniem RSS).



Największą zmienność wyników uzyskano po modyfikacji dyskontowania efektów (zmiana ICUR o [REDACTED] [REDACTED] między wariantami min-max) oraz przy zmianie RDI (zmiana ICUR o [REDACTED] między wariantami min-max) – w wariantach minimalnych wymienionych parametrów wartość ICUR [REDACTED] [REDACTED]. Sumaryczny wpływ pozostałych parametrów na ICUR był bardziej umiarkowany [REDACTED] [REDACTED].

Szczegółowe wyniki analizy jednokierunkowej dla każdego z testowanych parametrów OWSA, z wyszczególnieniem całkowitych i inkrementalnych kosztów i wyników oraz cen progowych, zamieszczono w załączniku 14.1.3 (Tabela 89).

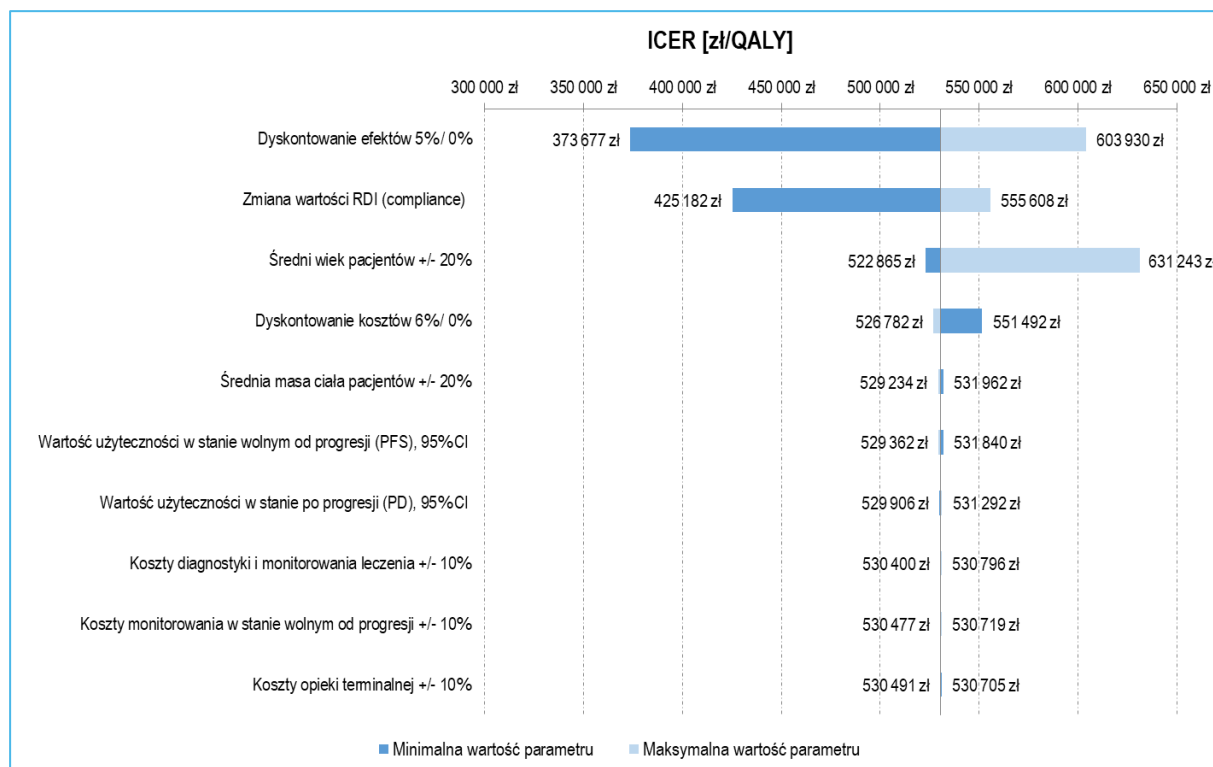
## Wariant bez uwzględnienia RSS

Główne wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresie, uwzględniając 10 parametrów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR.

Tabela 75. Wyniki jednokierunkowej AW (OWSA) - Top 10 parametrów o największym wpływie na ICUR (bez uwzględnienia RSS).

| Ran-<br>king | nazwa parametru (zakres wartości min-max)                       | ICUR- min. wartość<br>parametru | ICUR- max. wartość<br>parametru | łączny rozrzut ICUR |
|--------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 1            | Dyskontowanie efektów 5% / 0%                                   | 373 677 zł/QALY                 | 603 930 zł/QALY                 | 230 252 zł/QALY     |
| 2            | Zmiana wartości RDI ( <i>compliance</i> )                       | 425 182 zł/QALY                 | 555 608 zł/QALY                 | 130 427 zł/QALY     |
| 3            | Średni wiek pacjentów +/- 20%                                   | 522 865 zł/QALY                 | 631 243 zł/QALY                 | 108 377 zł/QALY     |
| 4            | Dyskontowanie kosztów 6% / 0%                                   | 551 492 zł/QALY                 | 526 782 zł/QALY                 | 24 711 zł/QALY      |
| 5            | Średnia masa ciała pacjentów +/- 20%                            | 531 962 zł/QALY                 | 529 234 zł/QALY                 | 2 727 zł/QALY       |
| 6            | Wartość użyteczności w stanie wolnym od progresji (PFS), 95% CI | 531 840 zł/QALY                 | 529 362 zł/QALY                 | 2 477 zł/QALY       |
| 7            | Wartość użyteczności w stanie po progresji (PD), 95% CI         | 529 906 zł/QALY                 | 531 292 zł/QALY                 | 1 386 zł/QALY       |
| 8            | Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia +/- 10%             | 530 400 zł/QALY                 | 530 796 zł/QALY                 | 396 zł/QALY         |
| 9            | Koszty monitorowania w stanie wolnym od progresji +/- 10%       | 530 477 zł/QALY                 | 530 719 zł/QALY                 | 243 zł/QALY         |
| 10           | Koszty opieki terminalnej +/- 10%                               | 530 705 zł/QALY                 | 530 491 zł/QALY                 | 215 zł/QALY         |

Wykres 22. Wykres tornado (OWSA) – Top 10 parametrów o największym wpływie na ICUR (bez uwzględnienia RSS).



Wpływ poszczególnych parametrów na wyniki analizy był analogiczny jak w wariancie z uwzględnieniem RSS (por. Tabela 74). Największą zmienność wyników uzyskano po modyfikacji dyskontowania efektów (zmiana ICUR o 230 tys. zł między wariantami min-max) oraz przy zmianie RDI (zmiana ICUR o 130 tys. zł między wariantami min-max), przy czym w każdym wariancie wartość ICUR znajdowała się powyżej progu efektywności kosztów.

Szczegółowe wyniki analizy jednokierunkowej dla każdego z testowanych parametrów OWSA, z wyszczególnieniem całkowitych i inkrementalnych kosztów i wyników oraz cen progowych, zamieszczono w załączniku 14.1.3 (Tabela 90).

## 10.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

### Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki analizy scenariuszowej z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT) – z uwzględnieniem RSS.

| Wariant                                                                  | Koszty -<br>PEMBRO+TRA<br>S+CHT | w tym koszt<br>ref. KEY-<br>TRUDA | Koszty -<br>TRAS+CHT | QALY -<br>PEMBRO+<br>TRAS+CHT | QALY -<br>TRAS+CHT | Różnica<br>kosztów | Różnica<br>QALY | ICUR | zmiana<br>ICUR | progowa CZN<br>KEYTRUDA |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------|----------------|-------------------------|
| Analiza podstawowa                                                       |                                 |                                   | 94 295 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      | 1              |                         |
| Brak dyskontowania                                                       |                                 |                                   | 100 167 zł           | 3,66                          | 2,35               |                    | 1,32            |      |                |                         |
| Dawkowanie PEMBRO w schemacie co 6 tyg.                                  |                                 |                                   | 94 295 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Brak uwzgl. kosztów dalszego leczenia systemowego                        |                                 |                                   | 54 882 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Horyzont analizy: 10 lat                                                 |                                 |                                   | 93 733 zł            | 2,54                          | 1,98               |                    | 0,57            |      |                |                         |
| Użyteczności – czas do zgonu                                             |                                 |                                   | 94 295 zł            | 3,03                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Użyteczności – brak korekty o użyteczność związaną z wiekiem             |                                 |                                   | 94 295 zł            | 3,08                          | 2,11               |                    | 0,97            |      |                |                         |
| Użyteczności – badanie KEYNOTE-811 (europejski zestaw norm użyteczności) |                                 |                                   | 94 295 zł            | 2,60                          | 1,80               |                    | 0,81            |      |                |                         |
| Czas trwania leczenia (ToT) – krzywe KM + model wykładniczy              |                                 |                                   | 94 956 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Czas trwania leczenia (ToT) – model parametryczny Weibulla               |                                 |                                   | 94 302 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Czas trwania leczenia (ToT) – model parametryczny wykładniczy            |                                 |                                   | 94 295 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

| Wariant                                                                                         | Koszty -<br>PEMBRO+TRA<br>S+CHT | w tym koszt<br>ref. KEY-<br>TRUDA | Koszty -<br>TRAS+CHT | QALY -<br>PEMBRO+<br>TRAS+CHT | QALY -<br>TRAS+CHT | Różnica<br>kosztów | Różnica<br>QALY | ICUR | zmiana<br>ICUR | progowa CZN<br>KEYTRUDA |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------|----------------|-------------------------|
| Czas trwania CHT – max 6 cykli                                                                  |                                 |                                   | 92 595 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Alternatywna krzywa OS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT                                                   |                                 |                                   | 94 295 zł            | 3,07                          | 2,10               |                    | 0,98            |      |                |                         |
| Alternatywne krzywe OS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(modele <i>spline</i> , wariant 1)  |                                 |                                   | 94 508 zł            | 3,31                          | 2,27               |                    | 1,04            |      |                |                         |
| Alternatywne krzywe OS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(modele <i>spline</i> , wariant 2)  |                                 |                                   | 94 294 zł            | 2,82                          | 2,18               |                    | 0,64            |      |                |                         |
| Alternatywne krzywe OS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(standardowe modele parametryczne)  |                                 |                                   | 94 201 zł            | 2,63                          | 2,00               |                    | 0,62            |      |                |                         |
| Alternatywne krzywe PFS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(modele <i>spline</i> )            |                                 |                                   | 94 636 zł            | 3,02                          | 2,09               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Alternatywne krzywe PFS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(standardowe modele parametryczne) |                                 |                                   | 95 065 zł            | 3,00                          | 2,08               |                    | 0,92            |      |                |                         |
| Alternatywne krzywe OS i PFS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT                                  |                                 |                                   | 94 507 zł            | 3,07                          | 1,83               |                    | 1,24            |      |                |                         |
| Uwzględnienie zanikania skuteczności leku ( <i>treatment waning</i> )                           |                                 |                                   | 94 295 zł            | 2,78                          | 2,10               |                    | 0,69            |      |                |                         |

W dwóch scenariuszach AW wartość ICUR : w scenariuszu zakładającym brak dyskontowania kosztów i efektów ( )  
 oraz przy uwzględnieniu alternatywnych krzywych OS i PFS dla wnioskowanej terapii oraz komparatora  
 Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

odnotowano w scenariuszach: z 10-letnim horyzontem analizy [REDACTED] alternatywnymi krzywymi OS dla porównywanych interwencji [REDACTED] oraz przy założeniu zanikania skuteczności leku w czasie [REDACTED]

## Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki analizy scenariuszowej bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT) – bez uwzględnienia RSS.

| Wariant                                                                  | Koszty - PEMBRO+TRAS+CHT | w tym koszt ref. KEY-TRUDA | Koszty - TRAS+CHT | QALY - PEMBRO+TRAS+CHT | QALY - TRAS+CHT | Różnica kosztów | Różnica QALY | ICUR       | zmiana ICUR | progowa CZN KEYTRUDA |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------|-----------------|-----------------|--------------|------------|-------------|----------------------|
| Analiza podstawowa                                                       | 586 501 zł               | 495 086 zł                 | 94 295 zł         | 3,02                   | 2,10            | 492 205 zł      | 0,93         | 530 598 zł | -           | [REDACTED]           |
| Brak dyskontowania                                                       | 611 754 zł               | 513 188 zł                 | 100 167 zł        | 3,66                   | 2,35            | 511 588 zł      | 1,32         | 388 392 zł | -27%        | [REDACTED]           |
| Dawkowanie PEMBRO w schemacie co 6 tyg.                                  | 601 600 zł               | 509 965 zł                 | 94 295 zł         | 3,02                   | 2,10            | 507 304 zł      | 0,93         | 546 875 zł | 3%          | [REDACTED]           |
| Brak uwzgl. kosztów dalszego leczenia systemowego                        | 559 272 zł               | 495 086 zł                 | 54 882 zł         | 3,02                   | 2,10            | 504 390 zł      | 0,93         | 543 733 zł | 2%          | [REDACTED]           |
| Horyzont analizy: 10 lat                                                 | 585 079 zł               | 495 086 zł                 | 93 733 zł         | 2,54                   | 1,98            | 491 347 zł      | 0,57         | 864 352 zł | 63%         | [REDACTED]           |
| Użyteczności – czas do zgonu                                             | 586 501 zł               | 495 086 zł                 | 94 295 zł         | 3,03                   | 2,10            | 492 205 zł      | 0,93         | 529 764 zł | <1%         | [REDACTED]           |
| Użyteczności – brak korekty o użyteczność związaną z wiekiem             | 586 501 zł               | 495 086 zł                 | 94 295 zł         | 3,08                   | 2,11            | 492 205 zł      | 0,97         | 508 178 zł | -4%         | [REDACTED]           |
| Użyteczności – badanie KEYNOTE-811 (europejski zestaw norm użyteczności) | 586 501 zł               | 495 086 zł                 | 94 295 zł         | 2,60                   | 1,80            | 492 205 zł      | 0,81         | 608 544 zł | 15%         | [REDACTED]           |
| Czas trwania leczenia (ToT) – krzywe KM + model wykładniczy              | 673 600 zł               | 575 941 zł                 | 94 956 zł         | 3,02                   | 2,10            | 578 644 zł      | 0,93         | 623 779 zł | 18%         | [REDACTED]           |
| Czas trwania leczenia (ToT) – model parametryczny Weibulla               | 575 676 zł               | 485 037 zł                 | 94 302 zł         | 3,02                   | 2,10            | 481 374 zł      | 0,93         | 518 922 zł | -2%         | [REDACTED]           |

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

| Wariant                                                                                              | Koszty -<br>PEMBRO+TRA<br>S+CHT | w tym koszt<br>ref. KEY-<br>TRUDA | Koszty -<br>TRAS+CHT | QALY -<br>PEMBRO+<br>TRAS+CHT | QALY -<br>TRAS+CHT | Różnica<br>kosztów | Różnica<br>QALY | ICUR       | zmiana<br>ICUR | progowa CZN<br>KEYTRUDA |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------------|----------------|-------------------------|
| Czas trwania leczenia (ToT) – mo-<br>del parametryczny wykładniczy                                   | 576 184 zł                      | 485 509 zł                        | 94 295 zł            | 3,02                          | 2,10               | 481 889 zł         | 0,93            | 519 477 zł | -2%            | ████████                |
| Czas trwania CHT – max 6 cykli                                                                       | 584 707 zł                      | 495 086 zł                        | 92 595 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 112 zł         | 0,93            | 530 498 zł | <1%            | ████████                |
| Alternatywna krzywa OS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT                                                        | 586 460 zł                      | 495 086 zł                        | 94 295 zł            | 3,07                          | 2,10               | 492 164 zł         | 0,98            | 503 738 zł | -5%            | ████████                |
| Alternatywne krzywe OS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(modele <i>spline</i> , wariant 1)       | 586 766 zł                      | 495 086 zł                        | 94 508 zł            | 3,31                          | 2,27               | 492 258 zł         | 1,04            | 473 242 zł | -11%           | ████████                |
| Alternatywne krzywe OS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(modele <i>spline</i> , wariant 2)       | 586 352 zł                      | 495 086 zł                        | 94 294 zł            | 2,82                          | 2,18               | 492 058 zł         | 0,64            | 768 921 zł | 45%            | ████████                |
| Alternatywne krzywe OS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(standardowe modele parame-<br>tryczne)  | 586 384 zł                      | 495 086 zł                        | 94 201 zł            | 2,63                          | 2,00               | 492 184 zł         | 0,62            | 788 771 zł | 49%            | ████████                |
| Alternatywne krzywe PFS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(modele <i>spline</i> )                 | 586 829 zł                      | 495 086 zł                        | 94 636 zł            | 3,02                          | 2,09               | 492 193 zł         | 0,93            | 530 607 zł | <1%            | ████████                |
| Alternatywne krzywe PFS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT<br>(standardowe modele parame-<br>tryczne) | 587 452 zł                      | 495 086 zł                        | 95 065 zł            | 3,00                          | 2,08               | 492 387 zł         | 0,92            | 533 336 zł | 1%             | ████████                |
| Alternatywne krzywe OS i PFS dla<br>PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT                                       | 586 460 zł                      | 495 086 zł                        | 94 507 zł            | 3,07                          | 1,83               | 491 953 zł         | 1,24            | 396 795 zł | -25%           | ████████                |
| Uwzględnienie zanikania skutecz-<br>ności ( <i>treatment waning</i> )                                | 586 521 zł                      | 495 086 zł                        | 94 295 zł            | 2,78                          | 2,10               | 492 225 zł         | 0,69            | 717 630 zł | 35%            | ████████                |

Wpływ poszczególnych scenariuszy AW na wartość kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość był analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA (por. Tabela 76), przy czym w każdym z testowanych scenariuszy wartość ICUR przekraczała obowiązujący próg opłacalności technologii lekowych w Polsce.

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

### 10.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 9.3. Wyniki analizy PSA wyniki wygenerowano przeprowadzając 1 000 niezależnych powtórzeń modelu po ustawieniu go w tryb probabilistyczny.

#### Wariant z uwzględnieniem RSS

Statystyki wyników PSA analizy inkrementalnej kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 78. Wyniki PSA – statystyki rozkładu kosztów (z uwzględnieniem RSS).

| Parametr                                  | Koszt (95% CI) – PEMBRO+TRAS+CHT | Koszt (95% CI) – TRAS+CHT   | Inkrementalny koszt |
|-------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Koszty całkowite                          |                                  | 94 438<br>(83 316; 106 433) |                     |
| Koszty lekowe                             |                                  | 14 263 (10 152; 18 147)     |                     |
| Koszty podania/wydania leków              |                                  | 10 815 (8 802; 13 109)      |                     |
| Koszty diagnostyki/monitorowania 1L       |                                  | 5 001 (3 997; 6 244)        |                     |
| Koszty leczenia po progresji choroby (PD) |                                  | 3 033 (1 619; 5 082)        |                     |
| Koszty w stanie wolnym od progresji (PFS) |                                  | 1 611 (1 242; 2 016)        |                     |
| Koszty leczenia AEs                       |                                  | 915 (625; 1 307)            |                     |
| Koszty leczenia kolejnych linii           |                                  | 39 408 (29 987; 49 229)     |                     |
| Koszty opieki końca życia                 |                                  | 19 392 (15 931; 23 603)     |                     |

Tabela 79. Wyniki PSA – statystyki rozkładu efektów (z uwzględnieniem RSS).

| Parametr                                    | Efekt (95% CI) – PEMBRO+TRAS+CHT | Efekt (95% CI) – TRAS+CHT | Inkrementalny efekt |
|---------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Lata życia - łącznie, w tym:                | 3,35 (2,64; 4,27)                | 2,31 (1,93; 2,89)         | 1,04 (0,09; 2,08)   |
| lata życia wolne od progresji choroby (PFS) | 2,54 (1,96; 3,30)                | 1,48 (1,17; 1,86)         | 1,07                |
| lata życia po progresji choroby (PD)        | 0,81 (0,38; 1,67)                | 0,83 (0,46; 1,43)         | -0,03               |
| QALY - łącznie, w tym:                      | 3,08 (2,45; 3,87)                | 2,13 (1,79; 2,62)         | 0,94 (0,11; 1,86)   |
| utrata QALY związana z AEs                  | -0,01 (-0,01; -0,01)             | -0,01 (-0,01; 0,00)       | 0,00                |
| utrata QALY związana z wiekiem              | -0,06 (-0,13; -0,02)             | -0,02 (-0,05; -0,01)      | -0,04               |



| Parametr                                         | Efekt (95% CI) –<br>PEMBRO+TRAS+CHT | Efekt (95% CI) –<br>TRAS+CHT | Inkrementalny efekt |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| QALY w okresie po progresji choroby (PD)         | 0,73 (0,34; 1,53)                   | 0,75 (0,42; 1,30)            | -0,03               |
| QALY w okresie wolnym od progresji choroby (PFS) | 2,42 (1,86; 3,13)                   | 1,40 (1,11; 1,77)            | 1,01                |

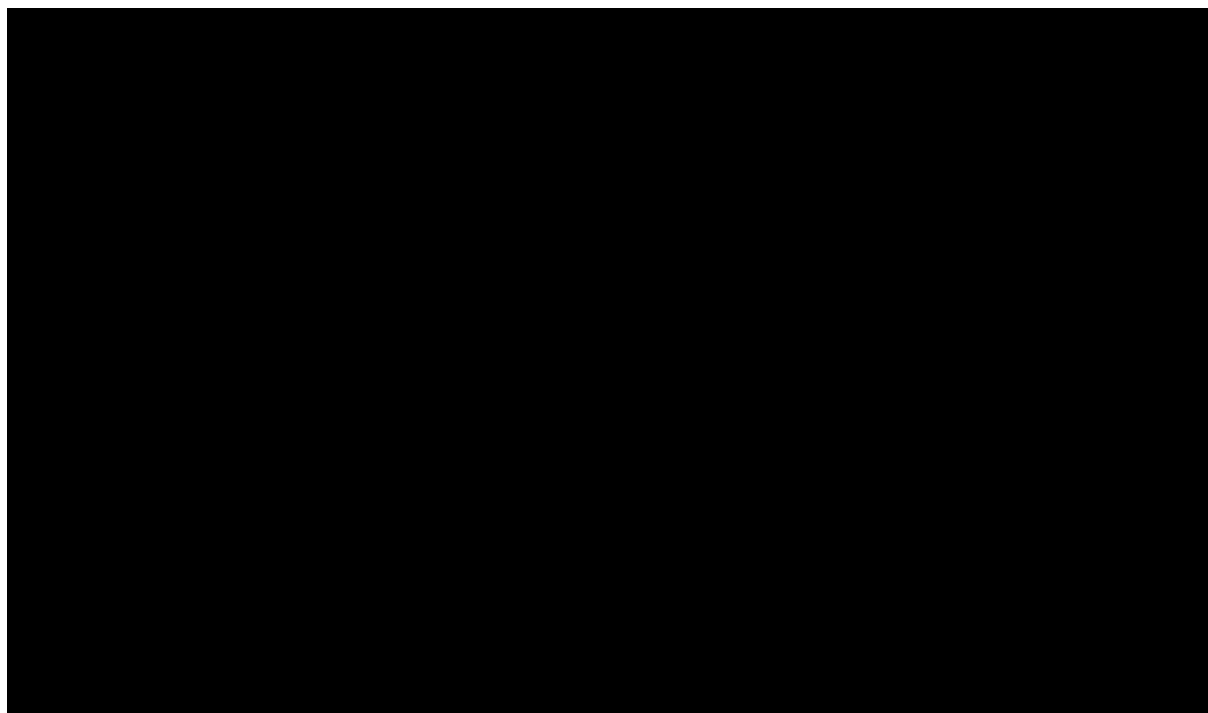
Wartość ICUR uzyskana dla uśrednionych wyników analizy probabilistycznej nie odbiegała znacząco (różnica 1,5%) od analizy podstawowej (zob. Tabela 80).

Tabela 80. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (z uwzględnieniem RSS).

| Analiza                                                 | Inkrementalny koszt | Inkrementalny efekt (QALY) | ICUR |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|------|
| Podstawowa (deterministyczna)                           | ■                   | 0,93                       | ■    |
| Probabilistyczna (uśrednione wyniki 1 000 iteracji PSA) | ■                   | 0,94                       | ■    |
| % różnica względem analizy podstawowej                  | ■                   | 1,1%                       | ■    |

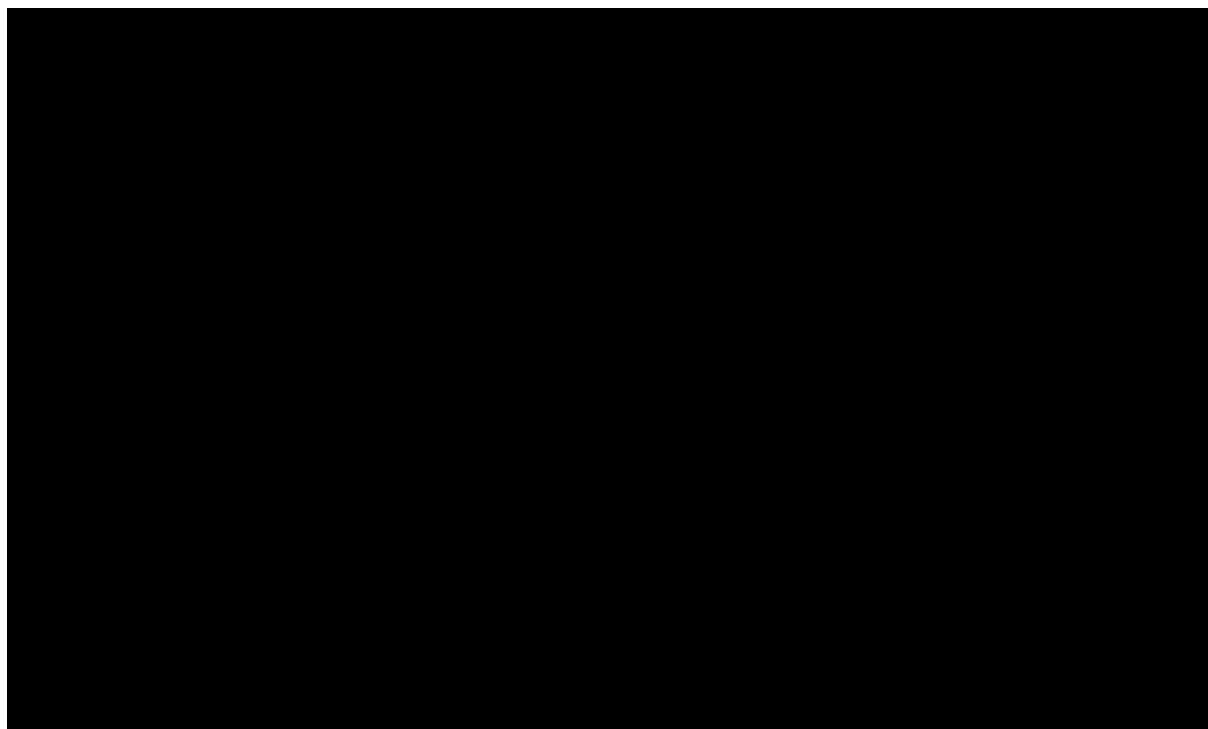
Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresów rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu, przedstawia inkrementalne koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY) dla porównania wnioskowanej technologii i komparatora (zob. Wykres 23). Punkty znajdujące się pod linią przerywaną, wyznaczającą obowiązujący próg opłacalności technologii lekowych w Polsce (ICUR = 217 641 zł/QALY), reprezentują iteracje PSA w których wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo.

Wykres 23. Wykres rozrzutu wyników CUA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (z uwzględnieniem RSS).



Wykres 24 przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów terapii PEMBRO+TRAS+CHT względem TRAS+CHT w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 24. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).



W wariancie z uwzględnieniem RSS prawdopodobieństwo, że pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jest strategią efektywną kosztowo względem terapii trastuzumabem i CHT, wynosi [redacted] przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł).

### Wariant bez uwzględnienia RSS

Statystyki wyników PSA analizy inkrementalnej kosztów-użyteczności przedstawiono w poniższych tabelach).

Tabela 81. Wyniki PSA – statystyki rozkładu kosztów (bez uwzględnienia RSS).

| Parametr                            | Koszt (95% CI) –<br>PEMBRO+TRAS+CHT | Koszt (95% CI) –<br>TRAS+CHT | Inkrementalny koszt           |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Koszty całkowite                    | 588 475<br>(550 972; 629 375)       | 94 173 (83 321; 106 128)     | 494 302<br>(455 008; 535 512) |
| Koszty lekowe                       | 514 448<br>(478 356; 551 540)       | 14 368 (10 411; 17 864)      | 500 080                       |
| Koszty podania/wydania leków        | 15 146 (12 567; 18 039)             | 10 814 (8 840; 13 124)       | 4 332                         |
| Koszty diagnostyki/monitorowania 1L | 7 349 (5 922; 8 831)                | 5 017 (3 977; 6 181)         | 2 332                         |

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq$  1

| Parametr                                  | Koszt (95% CI) –<br>PEMBRO+TRAS+CHT | Koszt (95% CI) –<br>TRAS+CHT | Inkrementalny koszt |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Koszty leczenia po progresji choroby (PD) | 2 841 (1 333; 5 610)                | 3 034 (1 788; 5 022)         | -194                |
| Koszty w stanie wolnym od progresji (PFS) | 2 685 (2 096; 3 314)                | 1 612 (1 267; 2 025)         | 1 073               |
| Koszty leczenia AEs                       | 619 (396; 893)                      | 917 (633; 1 287)             | -299                |
| Koszty leczenia kolejnych linii           | 27 148 (21 547; 33 567)             | 39 176 (30 471; 48 686)      | -12 028             |
| Koszty opieki końca życia                 | 18 241 (14 726; 22 107)             | 19 236 (15 540; 23 104)      | -995                |

Tabela 82. Wyniki PSA – statystyki rozkładu efektów (bez uwzględnienia RSS).

| Parametr                                         | Efekt (95% CI) –<br>PEMBRO+TRAS+CHT | Efekt (95% CI) –<br>TRAS+CHT | Inkrementalny efekt |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|---------------------|
| Lata życia – łącznie, w tym:                     | 3,32 (2,62; 4,23)                   | 2,31 (1,93; 2,85)            | 1,02 (0,12; 1,98)   |
| lata życia wolne od progresji choroby (PFS)      | 2,54 (1,98; 3,18)                   | 1,48 (1,17; 1,86)            | 1,06                |
| lata życia po progresji choroby (PD)             | 0,78 (0,36; 1,62)                   | 0,83 (0,49; 1,39)            | -0,04               |
| QALY – łącznie, w tym:                           | 3,05 (2,42; 3,83)                   | 2,13 (1,79; 2,60)            | 0,92 (0,13; 1,76)   |
| utrata QALY związana z AEs                       | -0,01 (-0,01; -0,01)                | -0,01 (-0,01; 0,00)          | 0,00                |
| utrata QALY związana z wiekiem                   | -0,06 (-0,12; -0,02)                | -0,02 (-0,05; -0,01)         | -0,04               |
| QALY w okresie po progresji choroby (PD)         | 0,71 (0,33; 1,46)                   | 0,75 (0,44; 1,25)            | -0,04               |
| QALY w okresie wolnym od progresji choroby (PFS) | 2,41 (1,89; 3,03)                   | 1,40 (1,12; 1,77)            | 1,01                |

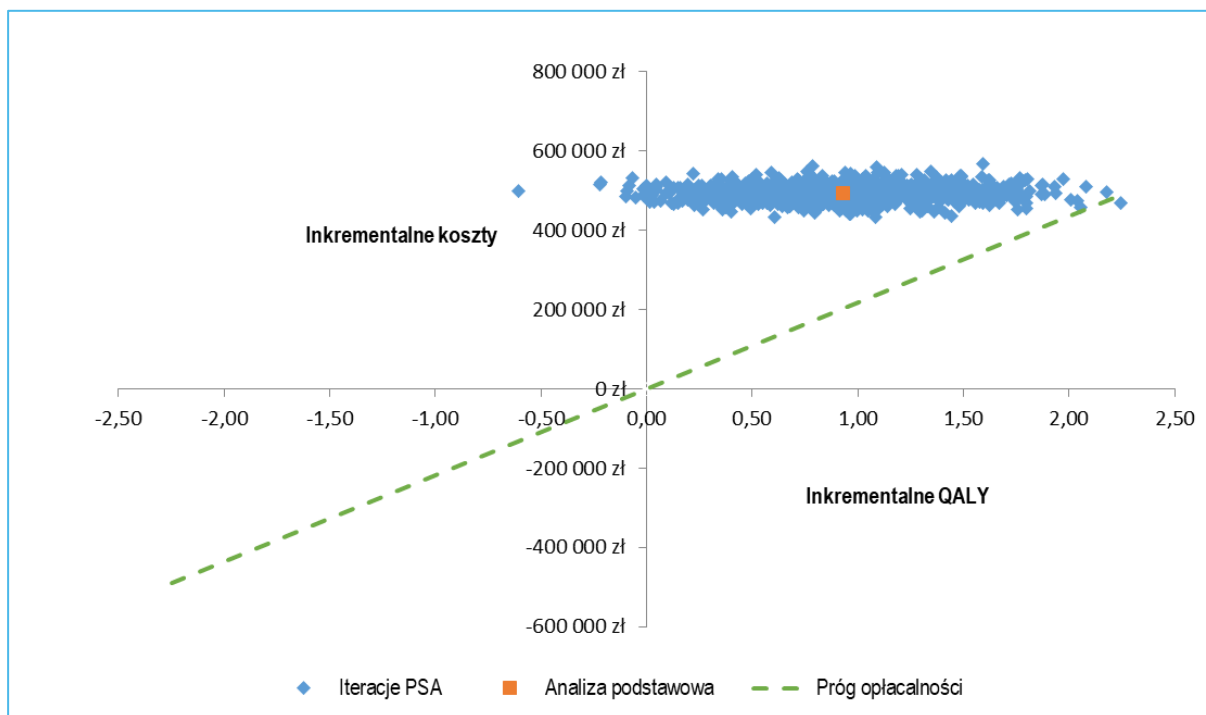
Wartość ICUR uzyskana dla uśrednionych wyników analizy probabilistycznej nie odbiegała znacząco (różnica 0,7%) od analizy podstawowej (zob. Tabela 83).

Tabela 83. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (bez uwzględnienia RSS).

| Analiza                                                 | Inkrementalny koszt | Inkrementalny efekt (QALY) | ICUR            |
|---------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------|
| Podstawowa (deterministyczna)                           | 492 205 zł          | 0,93                       | 530 598 zł/QALY |
| Probabilistyczna (uśrednione wyniki 1 000 iteracji PSA) | 494 302 zł          | 0,92                       | 534 505 zł/QALY |
| % różnica względem analizy podstawowej                  | 0,4%                | -0,3%                      | 0,7%            |

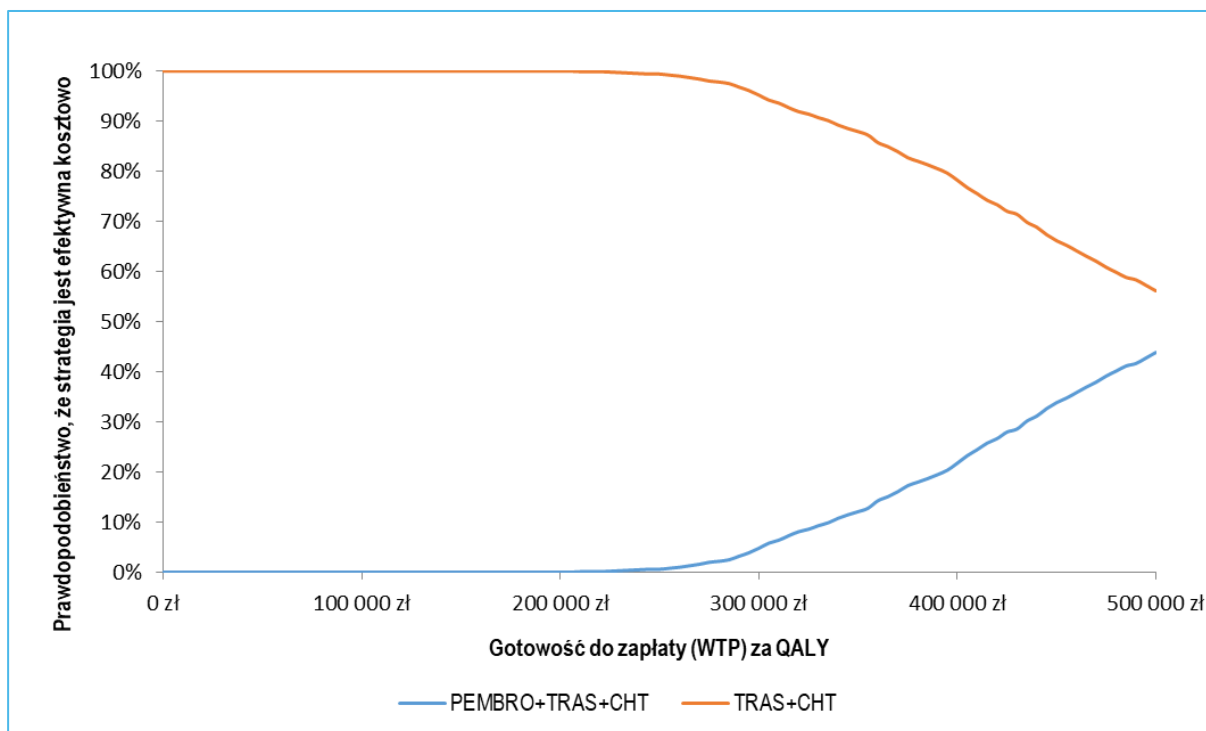
Wykres rozrzutu inkrementalnych kosztów i QALY przedstawiono poniżej.

Wykres 25. Wykres rozrzutu wyników CUA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (bez uwzględnienia RSS).



Wykres 26 przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów pembrolizumabu względem komparatora w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 26. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).



W wariancie bez uwzględnienia RSS prawdopodobieństwo, że pembrolizumab w monoterapii jest strategią efektywną kosztowo względem standardowej chemioterapii jednolekowej, wynosi 0,1% przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł).

## 11 Ograniczenia

Na potrzeby analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia w przyjętym horyzoncie czasowym pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ . W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty. Parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji, czego naturalną konsekwencją jest występowanie pewnych ograniczeń, które należy brać pod uwagę podczas interpretacji wyników analizy. Poniżej przedstawiono wybrane ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania, które uznano za szczególnie istotne.

### Schemat dawkowania pembrolizumabu

Zgodnie z *ChPL KEYTRUDA* oraz treścią wnioskowanego programu lekowego, pembrolizumab może być stosowany w rytmie 3-tygodniowym (w dawce 200 mg) lub 6-tygodniowym (w dawce 400 mg). Adaptowany model farmakoekonomiczny nie umożliwił jednoczesnego uwzględnienia zastosowania obu schematów dawkowania (tj. udziałów schematu 200 mg co 3 tygodnie oraz 400 mg co 6 tygodni), wobec czego w obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy podstawowej przyjęto schemat podawania pembrolizumabu 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, co było uzasadnione następującymi przesłankami:

- Schemat 200 mg co 3 tygodnie jest zgodny ze stosowanym w badaniu rejestracyjnym *KEYNOTE-811*;
- ponadto, historyczne dane NFZ przytoczone w *AWA Tecentriq 2022* wskazują, że schemat dawkowania PEMBRO co 3 tyg. jest dominujący w programach lekowych (schemat 200 mg/3 tyg. - 89,28% pacjentów, schemat 400 mg/6 tyg. - 3,45% pacjentów, u 7,27% pacjentów - obydwa schematy zamiennie);
- pembrolizumab jest stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, które są podawane zawsze w rytmie 3-tygodniowym, zatem zastosowanie PEMBRO co 6 tygodni nie wiąże się z istotnymi korzyściami dla systemu (bez wpływu na koszty podania leku) i pacjenta (jednakowa liczba wizyt związanych z podaniem terapii) jak miałyby to miejsce w przypadku monoterapii.

Jednocześnie, aby zweryfikować wpływ wyboru schematu dawkowania na wyniki analizy, obliczenia z alternatywnym schematem podania (400 mg co 6 tygodni) testowano w analizie wrażliwości, zakładając

jednakową efektywność kliniczną oraz rozkład czasu leczenia dla obu schematów. Wartości ICUR dla obu schematów były zbliżone (różnica 3%), co wskazuje na niewielki wpływ wskazanego ograniczenia na wyniki analizy.

### Dopasowanie krzywych przeżycia całkowitego

W ramach modelowania przebiegu życia, czas trwania przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz czas trwania przeżycia całkowitego (OS) wyznaczono przy pomocy złożonych modeli sklepanych (*spline*) dopasowanych do danych pierwotnych z badania *KEYNOTE-811*. Niepewność związana z długoterminową ekstrapolacją dopasowanych krzywych przeżycia stanowi ograniczenie badania, szczególnie w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu PEMBRO+TRAS+CHT, gdzie w ramach walidacji zewnętrznej nie odnaleziono dokumentów zawierających ocenę długoterminową przeżycia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ.

Mediana okresu obserwacji w analizie końcowej badania *KEYNOTE-811* wynosiła 50,2 miesiąca, jednak pod koniec obserwacji w ramieniu ocenianej interwencji pozostało przy życiu ponad 20% pacjentów, co w pewnym stopniu ogranicza możliwość wiarygodnej ekstrapolacji danych z badania na horyzont dożywności (30-letni). Mediana przeżycia całkowitego (OS) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS  $\geq 1$ ) wyniosła odpowiednio 20,1 (95% CI: 17,9; 22,9) miesiąca w ramieniu PEMBRO+TRAS+CHT oraz 15,7 (95% CI: 13,5; 18,5) w ramieniu TRAS+CHT.

Ekstrapolacja danych z analizy końcowej doprowadziła do sytuacji, w której wybrane krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przecinają się między 9. a 10. rokiem horyzontu, kiedy liczba żyjących pacjentów jest już stosunkowo niewielka (szczegółowy opis przedstawiono w Rozdziale 5.2.3). Z uwagi na niski odsetek chorych pozostających przy życiu w tym okresie, pozostano przy wybranych modelach *spline*, uznając że prawdopodobieństwo progresji choroby u pacjentów, którzy nie doświadczyli jej w ciągu pierwszych 9 lat leczenia, jest bardzo niskie lub wręcz zerowe. W celu potwierdzenia niniejszego wyboru, w analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia alternatywnych krzywych OS na wyniki analizy.



## 12 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej leczenia pierwszego rzutu dorosłych chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1  $\geq 1$  z zastosowaniem leku KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności, z wykorzystaniem trójstanowego modelu przeżycia podzielonego opartego na krzywych przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z rejestracyjnego badania z randomizacją III fazy KEYNOTE-811, w którym wykazano istotne różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie czasu przeżycia całkowitego, co uzasadnia przyjętą technikę analityczną CUA.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że zastosowanie terapii PEMBRO+TRAS+CHT zamiast standardowej chemioterapii jednolekowej wiąże się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [REDAKTOWANO] oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 0,93 QALY oraz 1,02 lat życia. Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora, wyniosła [REDAKTOWANO] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY.

W analizie jednokierunkowej w wariancie z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, największą zmienność wyników uzyskano po modyfikacji dyskontowania efektów (zmiana ICUR o [REDAKTOWANO] między wariantami min-max) oraz przy zmianie RDI (zmiana ICUR o [REDAKTOWANO] między wariantami min-max) – w wariantach minimalnych wymienionych parametrów [REDAKTOWANO]. Sumaryczny wpływ pozostałych parametrów na ICUR był bardziej umiarkowany [REDAKTOWANO].

W analizie scenariuszowej w dwóch scenariuszach wartość ICUR [REDAKTOWANO]: w scenariuszu zakładającym brak dyskontowania kosztów i efektów [REDAKTOWANO] oraz przy uwzględnieniu alternatywnych krzywych OS i PFS dla wnioskowanej terapii oraz komparatora [REDAKTOWANO]. W

pozostałych scenariuszach [REDAKTOWANO].  
[REDAKTOWANO] Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: z 10-letnim horyzontem analizy [REDAKTOWANO] alternatywnymi krzywymi OS dla porównywanych interwencji (+49%) oraz przy założeniu zanikania skuteczności leku w czasie [REDAKTOWANO]. Należy zaznaczyć, że testowane w AW modele przeżycia całkowitego o najlepszym dopasowaniu do danych w horyzoncie badania (wg AIC/BIC), charakteryzują się niższą wiarygodnością długookresowych projekcji przeżycia, stąd wyniki dla alternatywnych krzywych OS należy interpretować z ostrożnością.

Uśrednione wyniki analizy probabilistycznej są spójne z analizą podstawową (różnica ICUR [REDAKTOWANO] w wariancie z uwzględnieniem RSS). Prawdopodobieństwo że pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią jest strategią efektywną kosztowo względem terapii trastuzumabem i CHT, wynosi [REDAKTOWANO] przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł).

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury nie odnaleziono publikowanych analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji, zidentyfikowano natomiast cztery raporty zagranicznych agencji HTA, zawierające ocenę analiz ekonomicznych dla wnioskowanej interwencji: w Kanadzie (*CDA-AMC 2024*), Anglii i Walii (*NICE 2023*), Irlandii (*NCPE 2025*) oraz Szkocji (*SMC 2024*). Zakres PICO w odnalezionych raportach był zgodny z niniejszą analizą – populacja docelowa pokrywała się ze wskazaniem wnioskowanym w warunkach polskich, a jako komparator przyjęto tę samą strategię opcjonalną (trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią). Struktura i źródła danych były analogiczne jak w modelu polskim – wykorzystano standardowe modele przeżycia podzielonego, a źródłem danych dla parametrów klinicznych i użyteczności stanów zdrowia było badanie rejestracyjne *KEYNOTE-811*. Inkrementalny efekt zdrowotny otrzymany w wariancie podstawowym niniejszej analizy (0,93 QALY) był zbliżony od uzyskanego w analizach wnioskodawcy w innych krajach (zakres od 0,75 do 0,97 QALY), przy czym różnice efektów między analizami mogły wynikać z różnych stop dyskontowania, przyjętych modeli parametrycznych oraz specyficznych dla kraju zestawów norm użyteczności użytych do obliczenia użyteczności z badania *KEYNOTE-811*. Porównanie kosztów oraz współczynników ICER pomiędzy krajami jest utrudnione ze względu na różne (i często niejawne) warunki cenowe wnioskowanej technologii w poszczególnych analizach.

Najważniejsze ograniczenia analizy ekonomicznej przedstawiono w oddzielnym rozdziale (zob. Rozdział 11).

## 13 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ , jest strategią bardziej skuteczną i bardziej kosztowną względem dotychczas stosowanej w ramach praktyki klinicznej terapii skojarzonej trastuzumabem i chemioterapią. Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora wynosi [REDACTED]

Gruczolakorak żołądka oraz gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego stanowią istotne wyzwanie zdrowotne zarówno na poziomie globalnym, jak i krajowym. W Polsce nowotwory żołądka pozostają jednymi z najczęściej rozpoznawanych i jednocześnie najbardziej śmiertelnych nowotworów układu pokarmowego. Z uwagi na bezobjawowy przebieg choroby we wczesnych stadiach, większość pacjentów rozpoznawana jest dopiero w stadium zaawansowanym – miejscowo nieresekcyjnym lub przerzutowym. W tej populacji rokowanie jest szczególnie niekorzystne – 5-letni odsetek przeżyć wynosi zaledwie 5,9%, co jednoznacznie wskazuje na pilną potrzebę wprowadzenia skuteczniejszych opcji terapeutycznych. Spośród wszystkich chorych około 20% wykazuje nadekspresję receptora HER2, a istotna część tej grupy ma również ekspresję PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ). Ta podgrupa pacjentów cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym oraz gorszym rokowaniem, a jednocześnie pozostaje obszarem niezaspokojonych potrzeb medycznych.

Pacjenci z zaawansowaną postacią choroby doświadczają znaczącego pogorszenia jakości życia, na co wpływa m.in. nasilone zmęczenie, utrata apetytu, bezsenność, ból oraz inne uciążliwe objawy. Choroba generuje również znaczne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia, wynikające z konieczności częstych hospitalizacji, leczenia paliatywnego oraz długoterminowej opieki. Pomimo postępu w zakresie immunoterapii w leczeniu nowotworów, w Polsce brak jest obecnie refundowanych opcji terapeutycznych skojarzonych, ukierunkowanych jednocześnie na HER2 i PD-L1. Standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii zawierającej pochodne platyny i fluoropirymidyny w skojarzeniu z trastuzumabem, co w przypadku tej populacji chorych może być niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia.

Dodanie pembrolizumabu do aktualnego schematu terapii (TRAS+CHT) będzie zatem prowadzić do szerokiego zakresu korzyści zdrowotnych dla pacjentów, zapewniając dostęp do skuteczniejszego i bezpieczniejszego postępowania terapeutycznego, co pokrywa się równocześnie z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenia przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.

## 14 Załączniki

### 14.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

#### 14.1.1 Metodyka

##### 14.1.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

##### 14.1.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 84. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

| Zakres kryterium | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                              | Kryteria wykluczenia                      |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Populacja        | Dorośli chorzy na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub GEJ z ekspresją PD-L1 $\geq 1$                                                                                                                                                                    | Inna niż określona w kryteriach włączenia |
| Interwencja      | KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w 1. linii                                                                                                                                                                                                               | Inna niż określona w kryteriach włączenia |
| Komparator       | Dowolny                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -                                         |
| Metodyka         | Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-uzycteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim | Nie zgodna z kryteriami włączenia         |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

### 14.1.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **7 sierpnia 2025 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe.

Tabela 85. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii KEYTRUDA w leczeniu 1L zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub GEJ – *Pubmed*.

| Nr | Zapytania (kwerendy)                                                                                                                                                                                                                           | Wyniki    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1  | "economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation" | 1 329 826 |
| 2  | pembrolizumab OR KEYTRUDA                                                                                                                                                                                                                      | 12 516    |
| 3  | #1 AND #2                                                                                                                                                                                                                                      | 651       |
| 4  | (gastric OR "stomach" OR "esophagogastric junction" OR "gastroesophageal junction" OR "gastro-oesophageal junction") AND (cancer OR neoplasm OR adenocarcinoma)                                                                                | 204 540   |
| 5  | #3 AND #4                                                                                                                                                                                                                                      | 21        |

Tabela 86. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii KEYTRUDA w leczeniu 1L zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub GEJ – *Cochrane Library*.

| Nr | Zapytania (kwerendy)                                                                                                                                                                                                                           | Wyniki  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1  | "economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation" | 118 171 |
| 2  | pembrolizumab OR KEYTRUDA                                                                                                                                                                                                                      | 4 081   |
| 3  | #1 AND #2                                                                                                                                                                                                                                      | 236     |
| 4  | (gastric OR "stomach" OR "esophagogastric junction" OR "gastroesophageal junction" OR "gastro-oesophageal junction") AND (cancer OR neoplasm OR adenocarcinoma)                                                                                | 13 554  |
| 5  | #3 AND #4                                                                                                                                                                                                                                      | 11      |

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **32 trafienia**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

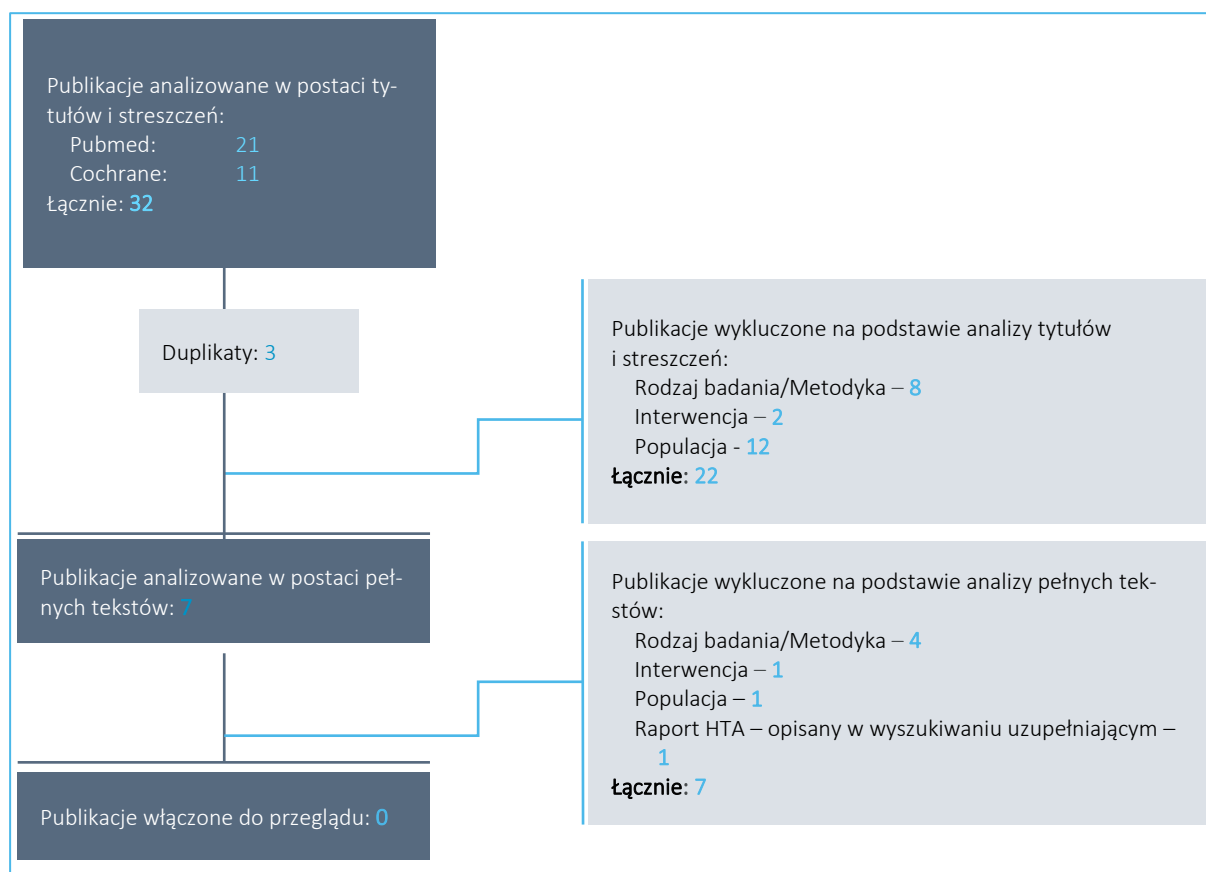
z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

### 14.1.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 32 publikacje. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 27. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla KEYTRUDA.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 publikację, spełniającą zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu – raport *CADTH 2024*. Dokument ten opisano szczegółowo w rozdziale poniżej, dotyczącym oceny w ramach agencji zagranicznych HTA (zob. 14.1.3).

### 14.1.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniając 7 sierpnia 2025 r. wykonano szybki przegląd zasobów Internetu (*google.com*) i internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu KEYTRUDA stosowanego w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią, w leczeniu HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJ uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD KEYTRUDA 2025):

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE);*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC);*
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA);*
- *Haute Autorité de Santé (HAS);*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC);*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC);*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC).*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 raporty zagranicznych agencji HTA, zawierające ocenę analizy ekonomicznej dla wnioskowanej interwencji: kanadyjskiej *Canada's Drug Agency (CDA-AMC 2024)*, brytyjskiej *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2023)*, irlandzkiej *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2025)* oraz szkockiej *Scottish Medicines Consortium (SMC 2024)*. Wyniki odnalezionych analiz zawiera Tabela 87.

Odnaleziono również raport niemieckiej *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2024)*, wykonany w ramach wniosku o finansowanie leku KEYTRUDA w ramach wnioskowanego wskazania w Niemczech (*IQWiG 2024*), zawierający zestawienie rocznych kosztów terapii ocenianej interwencji oraz komparatora w przeliczeniu na jednego pacjenta (zob. Tabela 88).



Tabela 87. Przegląd uzupełniający raportów HTA dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego GC lub GEJ z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ .

| Źródło                      | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Porównanie                  | Wyniki analizy podstawowej                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CDA-AMC 2024 (Kanada)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim GC lub GEJ z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1</math></li> <li>Sposób modelowania: PSM</li> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$</li> <li>Horyzont: dożywotni (25 lat)</li> <li>Dyskontowanie: 1,5% (koszty i efekty)</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-811</li> <li>Źródło użyteczności: badanie KEYNOTE-811</li> <li>Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY</li> </ul> | PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT | <p><b>Ocena Wnioskodawcy:</b><br/> <u>ICUR: 191 271 \$/QALY</u><br/>           Δkoszty: 142 868 \$<br/>           ΔQALY: 0,75</p> <p><b>Ocena CDA-AMC:</b><br/> <u>ICUR: 425 549 \$/QALY</u><br/>           Δkoszty: 153 454 \$<br/>           ΔQALY: 0,36</p> |
| NICE 2023 (Wielka Brytania) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: dorośli chorzy z nieleczonym wcześniej miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim GC lub GEJ</li> <li>Sposób modelowania: PSM</li> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £</li> <li>Horyzont: 40 lat</li> <li>Dyskontowanie: 3,5% (koszty i efekty)</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-811</li> <li>Źródło użyteczności: badanie KEYNOTE-811</li> <li>Próg opłacalności: 30 000 £/QALY</li> </ul>                               | PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT | <p>Wyniki analizy niejawne (zaczernione)</p> <p>Zyskane lata życia:<br/>           PEMBRO+TRAS+CHT: 4,94<br/>           TRAS+CHT: 3,03<br/>           ΔLYG: 1,91</p>                                                                                           |
| NCPE 2025                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim GC lub GEJ z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1</math></li> <li>Sposób modelowania: PSM</li> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w €</li> <li>Horyzont: dożywotni (40 lat)</li> <li>Dyskontowanie: 4% (koszty i efekty)</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-811</li> <li>Źródło użyteczności: badanie KEYNOTE-811</li> <li>Próg opłacalności: 45 000 €/QALY</li> </ul>     | PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT | <p><b>Ocena Wnioskodawcy:</b><br/> <u>ICUR: 106 066 €/QALY</u><br/>           Δkoszty: 101 865 €<br/>           ΔQALY: 0,96</p> <p><b>Ocena NCPE:</b><br/> <u>ICUR: 183 911 €/QALY</u><br/>           Δkoszty: 101 215 €<br/>           ΔQALY: 0,55</p>        |
| SMC 2024 (Szkocja)          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Populacja: dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim GC lub GEJ z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1</math></li> <li>Sposób modelowania: PSM</li> <li>Typ analizy: CUA</li> <li>Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £</li> <li>Horyzont: 40 lat</li> <li>Dyskontowanie: bd.</li> <li>Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-811</li> <li>Źródło użyteczności: badanie KEYNOTE-811</li> </ul>                                                                            | PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT | <p><u>ICUR: 95 870 £/QALY</u><br/>           Δkoszty: 93 294 £<br/>           ΔQALY: 0,973</p>                                                                                                                                                                 |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

| Źródło                   | Metodyka | Porównanie | Wyniki analizy podstawowej |
|--------------------------|----------|------------|----------------------------|
| ▪ Próg opłacalności: bd. |          |            |                            |

W każdym z uwzględnionych raportów przeprowadzono porównanie efektywności kosztowej terapii skojarzonej pembrolizumabem, trastuzumabem i chemioterapią oraz trastuzumabem i chemioterapią, w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub GEJ z ekspresją PD-L1  $\geq 1$ . Wykorzystane modele miały strukturę przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*). Wszystkie analizy przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim.

W analizie *CDA-AMC 2024* wartość wskaźnika ICUR w ocenie Wnioskodawcy wyniosła 191 271 \$/QALY, natomiast w ocenie analityków *CDA-AMC* 425 549 \$/QALY. Zdaniem analityków, nie ma pewności że zastosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią poprawi przeżycie długoterminowe wnioskowanej populacji. Około 93% wartości inkrementalnych QALY oszacowanych przez Wnioskodawcę zostało uzyskanych na podstawie ekstrapolacji danych z badania RCT *KEYNOTE-811* – w ocenie kanadyjskich ekspertów klinicznych, wyniki przeżycia całkowitego przedstawione przez Wnioskodawcę mogą być zawyżone.

Autorzy dokumentu *NICE 2023* wskazują, że pembrolizumab w połączeniu z trastuzumabem i chemioterapią jest opłacalny w porównaniu do terapii TRAS+CHT, przy założonym progu opłacalności wynoszącym 30 000 £/QALY. Szczegółowe wyniki analizy zostały zaczernione.

Zgodnie z raportem *NCPE 2025*, wartość wskaźnika ICUR w ocenie Wnioskodawcy wyniosła 106 066 €/QALY, natomiast w ocenie analityków *NCPE* 183 911 €/QALY. Zdaniem analityków, efektywność kosztowa terapii powinna zostać poprawiona do poziomu obecnie finansowanych metod leczenia.

W analizie *SMC 2024* obliczony ICUR dla pembrolizumabu skojarzonego z trastuzumabem i chemioterapią względem TRAS+CHT wynosił 95 870 £/QALY. W dokumencie nie odnaleziono wartości progu opłacalności wykorzystanego do analizy.

Tabela 88. Zestawienie rocznych kosztów terapii PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT (*IQWiG 2024*).

| Terapia                                                                        | Roczne koszty leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab (podanie co 3 tyg.) + trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna  | 156 408,98 € – 156 564,88 €                               |
| Pembrolizumab (podanie co 6 tyg.) + trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna  | 155 538,98 € – 155 964,88 €                               |
| Pembrolizumab (podanie co 3 tyg.) + trastuzumab + kapecytabina + oksaliplatyna | 152 481,28 €                                              |

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$

| Terapia                                                                        | Roczne koszty leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Pembrolizumab (podanie co 6 tyg.) + trastuzumab + kapecytabina + oksaliplatyna | 151 611,28 €                                              |
| Trastuzumab + kapecytabina + oksaliplatyna                                     | 51 465,68 €– 51 621,58 €                                  |
| Trastuzumab + 5-fluorouracyl + cisplatyna                                      | 61 112,93 €– 61 268,84 €                                  |

**KEYTRUDA®**  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq$  1

## 14.2 Szczegółowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA)

Tabela 89. Szczegółowe wyniki OWSA dla wszystkich testowanych parametrów (z uwzględnieniem RSS).

| wariant OWSA                                             |     | Koszty -<br>PEMBRO+TRAS+CHT | w tym koszt ref.<br>KEYTRUDA | Koszty -<br>TRAS+CHT | QALY –<br>PEMBRO<br>+TRAS+CHT | QALY -<br>TRAS+CHT | Różnica<br>kosztów | Różnica<br>QALY | ICUR | zmiana<br>ICUR | progowa CZN<br>KEYTRUDA |
|----------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------|----------------|-------------------------|
| Analiza podstawowa                                       | -   |                             |                              | 94 295 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Dyskontowanie kosz-<br>tów 6% / 0%                       | min |                             |                              | 100 167 zł           | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                          | max |                             |                              | 93 274 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Dyskontowanie efek-<br>tów 5% / 0%                       | min |                             |                              | 94 295 zł            | 3,66                          | 2,35               |                    | 1,32            |      |                |                         |
|                                                          | max |                             |                              | 94 295 zł            | 2,82                          | 2,01               |                    | 0,82            |      |                |                         |
| Średnia powierzchnia<br>ciała pacjentów +/-<br>20%       | min |                             |                              | 93 682 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                          | max |                             |                              | 94 909 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Średni wiek pacjentów<br>+/- 20%                         | min |                             |                              | 94 295 zł            | 3,04                          | 2,10               |                    | 0,94            |      |                |                         |
|                                                          | max |                             |                              | 94 301 zł            | 2,78                          | 2,00               |                    | 0,78            |      |                |                         |
| Średnia masa ciała pa-<br>cjentów +/- 20%                | min |                             |                              | 86 404 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                          | max |                             |                              | 102 186 zł           | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Koszty leczenia zdarzeń<br>niepożądanych +/- 10%         | min |                             |                              | 94 204 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                          | max |                             |                              | 94 387 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Zmiana wartości RDI<br>(compliance)                      | min |                             |                              | 85 791 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                          | max |                             |                              | 96 462 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Koszty monitorowania<br>w stanie po progresji<br>+/- 10% | min |                             |                              | 94 006 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                          | max |                             |                              | 94 585 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                          | min |                             |                              | 94 132 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

| wariant OWSA                                                         |     | Koszty -<br>PEMBRO+TRAS+CHT | w tym koszt ref.<br>KEYTRUDA | Koszty -<br>TRAS+CHT | QALY –<br>PEMBRO<br>+TRAS+CHT | QALY -<br>TRAS+CHT | Różnica<br>kosztów | Różnica<br>QALY | ICUR | zmiana<br>ICUR | progowa CZN<br>KEYTRUDA |
|----------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------|----------------|-------------------------|
| Koszty monitorowania<br>w stanie wolnym od<br>progresji +/- 10%      | max |                             |                              | 94 459 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Koszty diagnostyki i<br>monitorowania leczenia +/- 10%               | min |                             |                              | 93 592 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                                      | max |                             |                              | 94 999 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Koszty opieki końca życia +/- 10%                                    | min |                             |                              | 92 362 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                                      | max |                             |                              | 96 229 zł            | 3,02                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Wartość użyteczności<br>w stanie po progresji<br>(PD), 95% CI        | min |                             |                              | 94 295 zł            | 3,01                          | 2,08               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                                      | max |                             |                              | 94 295 zł            | 3,03                          | 2,11               |                    | 0,93            |      |                |                         |
| Wartość użyteczności<br>w stanie wolnym od<br>progresji (PF), 95% CI | min |                             |                              | 94 295 zł            | 3,02                          | 2,09               |                    | 0,93            |      |                |                         |
|                                                                      | max |                             |                              | 94 295 zł            | 3,03                          | 2,10               |                    | 0,93            |      |                |                         |

Tabela 90. Szczegółowe wyniki OWSA dla wszystkich testowanych parametrów (bez uwzględnienia RSS).

| wariant OWSA                                 |     | Koszty -<br>PEMBRO+TRAS+CHT | w tym koszt ref.<br>KEYTRUDA | Koszty -<br>TRAS+CHT | QALY –<br>PEMBRO<br>+TRAS+CHT | QALY -<br>TRAS+CHT | Różnica<br>kosztów | Różnica<br>QALY | ICUR            | zmiana<br>ICUR | progowa CZN<br>KEYTRUDA |
|----------------------------------------------|-----|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| Analiza podstawowa                           | -   | 586 501 zł                  | 495 086 zł                   | 94 295 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 205 zł         | 0,93            | 530 598 zł/QALY | -              |                         |
| Dyskontowanie kosztów 6% / 0%                | min | 611 754 zł                  | 513 188 zł                   | 100 167 zł           | 3,02                          | 2,10               | 511 588 zł         | 0,93            | 551 492 zł/QALY | 4%             |                         |
|                                              | max | 581 939 zł                  | 491 689 zł                   | 93 274 zł            | 3,02                          | 2,10               | 488 665 zł         | 0,93            | 526 782 zł/QALY | -1%            |                         |
| Dyskontowanie efektów 5% / 0%                | min | 586 501 zł                  | 495 086 zł                   | 94 295 zł            | 3,66                          | 2,35               | 492 205 zł         | 1,32            | 373 677 zł/QALY | -30%           |                         |
|                                              | max | 586 501 zł                  | 495 086 zł                   | 94 295 zł            | 2,82                          | 2,01               | 492 205 zł         | 0,82            | 603 930 zł/QALY | 14%            |                         |
| Średnia powierzchnia ciała pacjentów +/- 20% | min | 585 851 zł                  | 495 086 zł                   | 93 682 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 169 zł         | 0,93            | 530 559 zł/QALY | <1%            |                         |
|                                              | max | 587 151 zł                  | 495 086 zł                   | 94 909 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 242 zł         | 0,93            | 530 637 zł/QALY | <1%            |                         |
|                                              | min | 586 460 zł                  | 495 086 zł                   | 94 295 zł            | 3,04                          | 2,10               | 492 165 zł         | 0,94            | 522 865 zł/QALY | -1%            |                         |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

| wariant OWSA                                                         |     | Koszty -<br>PEMBRO+TRAS+CHT | w tym koszt ref.<br>KEYTRUDA | Koszty -<br>TRAS+CHT | QALY –<br>PEMBRO<br>+TRAS+CHT | QALY -<br>TRAS+CHT | Różnica<br>kosztów | Różnica<br>QALY | ICUR            | zmiana<br>ICUR | progowa CZN<br>KEYTRUDA |
|----------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------------|
| Średni wiek pacjentów<br>+/- 20%                                     | max | 586 552 zł                  | 495 086 zł                   | 94 301 zł            | 2,78                          | 2,00               | 492 251 zł         | 0,78            | 631 243 zł/QALY | 19%            | ████████                |
| Średnia masa ciała pa-<br>cjentów +/- 20%                            | min | 579 875 zł                  | 495 086 zł                   | 86 404 zł            | 3,02                          | 2,10               | 493 470 zł         | 0,93            | 531 962 zł/QALY | <1%            | ████████                |
|                                                                      | max | 593 127 zł                  | 495 086 zł                   | 102 186 zł           | 3,02                          | 2,10               | 490 940 zł         | 0,93            | 529 234 zł/QALY | <1%            | ████████                |
| Koszty leczenia zdarzeń<br>niepożądanych +/- 10%                     | min | 586 439 zł                  | 495 086 zł                   | 94 204 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 236 zł         | 0,93            | 530 631 zł/QALY | <1%            | ████████                |
|                                                                      | max | 586 562 zł                  | 495 086 zł                   | 94 387 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 175 zł         | 0,93            | 530 565 zł/QALY | <1%            | ████████                |
| Zmiana wartości RDI<br>(compliance)                                  | min | 480 207 zł                  | 396 069 zł                   | 85 791 zł            | 3,02                          | 2,10               | 394 417 zł         | 0,93            | 425 182 zł/QALY | -20%           | ████████                |
|                                                                      | max | 611 868 zł                  | 518 958 zł                   | 96 462 zł            | 3,02                          | 2,10               | 515 406 zł         | 0,93            | 555 608 zł/QALY | 5%             | ████████                |
| Koszty monitorowania<br>w stanie po progresji<br>+/- 10%             | min | 586 245 zł                  | 495 086 zł                   | 94 006 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 238 zł         | 0,93            | 530 634 zł/QALY | <1%            | ████████                |
|                                                                      | max | 586 757 zł                  | 495 086 zł                   | 94 585 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 172 zł         | 0,93            | 530 562 zł/QALY | <1%            | ████████                |
| Koszty monitorowania<br>w stanie wolnym od<br>progresji +/- 10%      | min | 586 224 zł                  | 495 086 zł                   | 94 132 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 093 zł         | 0,93            | 530 477 zł/QALY | <1%            | ████████                |
|                                                                      | max | 586 777 zł                  | 495 086 zł                   | 94 459 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 318 zł         | 0,93            | 530 719 zł/QALY | <1%            | ████████                |
| Koszty diagnostyki i<br>monitorowania lecze-<br>nia +/- 10%          | min | 585 614 zł                  | 495 086 zł                   | 93 592 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 022 zł         | 0,93            | 530 400 zł/QALY | <1%            | ████████                |
|                                                                      | max | 587 388 zł                  | 495 086 zł                   | 94 999 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 389 zł         | 0,93            | 530 796 zł/QALY | <1%            | ████████                |
| Koszty opieki końca ży-<br>cia +/- 10%                               | min | 584 667 zł                  | 495 086 zł                   | 92 362 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 305 zł         | 0,93            | 530 705 zł/QALY | <1%            | ████████                |
|                                                                      | max | 588 335 zł                  | 495 086 zł                   | 96 229 zł            | 3,02                          | 2,10               | 492 106 zł         | 0,93            | 530 491 zł/QALY | <1%            | ████████                |
| Wartość użyteczności<br>w stanie po progresji<br>(PD), 95% CI        | min | 586 501 zł                  | 495 086 zł                   | 94 295 zł            | 3,01                          | 2,08               | 492 205 zł         | 0,93            | 529 906 zł/QALY | <1%            | ████████                |
|                                                                      | max | 586 501 zł                  | 495 086 zł                   | 94 295 zł            | 3,03                          | 2,11               | 492 205 zł         | 0,93            | 531 292 zł/QALY | <1%            | ████████                |
| Wartość użyteczności<br>w stanie wolnym od<br>progresji (PF), 95% CI | min | 586 501 zł                  | 495 086 zł                   | 94 295 zł            | 3,02                          | 2,09               | 492 205 zł         | 0,93            | 531 840 zł/QALY | <1%            | ████████                |
|                                                                      | max | 586 501 zł                  | 495 086 zł                   | 94 295 zł            | 3,03                          | 2,10               | 492 205 zł         | 0,93            | 529 362 zł/QALY | <1%            | ████████                |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

### 14.3 Tablice trwania życia

W ramach analizy korzystano z danych dotyczących rocznego prawdopodobieństwa zgonu w danym wieku, stratyfikowanych ze względu na płeć, opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny w ramach opracowania „Trwanie życia w 2024 r.” (*GUS 2025*). Wykorzystane tablice przedstawiono poniżej.

Tabela 91. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w Polsce wg wieku i płci, 2024 rok.

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|------|-----------|---------|------|-----------|---------|
| 18   | 0,00048   | 0,00024 | 61   | 0,01518   | 0,00628 |
| 19   | 0,00057   | 0,00025 | 62   | 0,01663   | 0,00699 |
| 20   | 0,00065   | 0,00026 | 63   | 0,01824   | 0,00777 |
| 21   | 0,00072   | 0,00026 | 64   | 0,01999   | 0,00861 |
| 22   | 0,00077   | 0,00025 | 65   | 0,02184   | 0,00950 |
| 23   | 0,00081   | 0,00025 | 66   | 0,02374   | 0,01046 |
| 24   | 0,00085   | 0,00025 | 67   | 0,02570   | 0,01146 |
| 25   | 0,00089   | 0,00025 | 68   | 0,02765   | 0,01257 |
| 26   | 0,00094   | 0,00026 | 69   | 0,02966   | 0,01377 |
| 27   | 0,00100   | 0,00027 | 70   | 0,03178   | 0,01514 |
| 28   | 0,00106   | 0,00029 | 71   | 0,03402   | 0,01669 |
| 29   | 0,00114   | 0,00032 | 72   | 0,03645   | 0,01843 |
| 30   | 0,00123   | 0,00035 | 73   | 0,03910   | 0,02039 |
| 31   | 0,00133   | 0,00038 | 74   | 0,04201   | 0,02261 |
| 32   | 0,00144   | 0,00042 | 75   | 0,04520   | 0,02508 |
| 33   | 0,00155   | 0,00046 | 76   | 0,04872   | 0,02785 |
| 34   | 0,00166   | 0,00051 | 77   | 0,05263   | 0,03093 |
| 35   | 0,00178   | 0,00056 | 78   | 0,05700   | 0,03440 |
| 36   | 0,00190   | 0,00061 | 79   | 0,06187   | 0,03829 |
| 37   | 0,00203   | 0,00066 | 80   | 0,06738   | 0,04275 |
| 38   | 0,00216   | 0,00072 | 81   | 0,07366   | 0,04789 |
| 39   | 0,00231   | 0,00077 | 82   | 0,08089   | 0,05392 |
| 40   | 0,00247   | 0,00084 | 83   | 0,08918   | 0,06100 |
| 41   | 0,00265   | 0,00091 | 84   | 0,09860   | 0,06927 |
| 42   | 0,00285   | 0,00099 | 85   | 0,10905   | 0,07873 |
| 43   | 0,00307   | 0,00107 | 86   | 0,12037   | 0,08936 |
| 44   | 0,00331   | 0,00118 | 87   | 0,13229   | 0,10100 |

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|------|-----------|---------|------|-----------|---------|
| 45   | 0,00359   | 0,00129 | 88   | 0,14460   | 0,11346 |
| 46   | 0,00390   | 0,00142 | 89   | 0,15723   | 0,12668 |
| 47   | 0,00425   | 0,00155 | 90   | 0,17018   | 0,14068 |
| 48   | 0,00465   | 0,00170 | 91   | 0,18354   | 0,15545 |
| 49   | 0,00508   | 0,00187 | 92   | 0,19736   | 0,17105 |
| 50   | 0,00557   | 0,00204 | 93   | 0,21171   | 0,18751 |
| 51   | 0,00612   | 0,00224 | 94   | 0,22652   | 0,20475 |
| 52   | 0,00673   | 0,00247 | 95   | 0,24174   | 0,22266 |
| 53   | 0,00739   | 0,00272 | 96   | 0,25729   | 0,24111 |
| 54   | 0,00814   | 0,00301 | 97   | 0,27311   | 0,25997 |
| 55   | 0,00893   | 0,00332 | 98   | 0,28911   | 0,27907 |
| 56   | 0,00978   | 0,00369 | 99   | 0,30519   | 0,29826 |
| 57   | 0,01070   | 0,00410 | 100  | 0,32127   | 0,31737 |
| 58   | 0,01167   | 0,00455 |      |           |         |
| 59   | 0,01273   | 0,00506 |      |           |         |
| 60   | 0,01389   | 0,00563 |      |           |         |



## Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy    | Udział w opracowaniu raportu                                                                   |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED]<br>[REDACTED]                                                                       |
| [REDACTED] | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]                                                         |
| [REDACTED] | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]                                                         |

## Spis Tabel

|                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Udziały poszczególnych schematów w ramieniu ocenianej interwencji (analiza podstawowa).....                                                            | 19 |
| Tabela 2. Dawkowanie leków stosowanych w ramieniu komparatora (PEMBRO+TRAS+CHT).....                                                                             | 19 |
| Tabela 3. Dawkowanie leków stosowanych w ramieniu komparatora (TRAS+CHT).....                                                                                    | 21 |
| Tabela 4. Udziały poszczególnych schematów technologii wnioskowanej (wariant podstawowy).....                                                                    | 21 |
| Tabela 5. Obecne warunki finansowania leku KEYTRUDA (MZ 17/06/2025).....                                                                                         | 26 |
| Tabela 6. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku KEYTRUDA.....                                                                                      | 27 |
| Tabela 7. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie KEYNOTE-811; EPAR KEYTRUDA 2024).....                                            | 34 |
| Tabela 8. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS, PEMBRO+TRAS+CHT.....                 | 38 |
| Tabela 9. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS, TRAS+CHT.....                        | 38 |
| Tabela 10. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz ocena dopasowania rozkładów sklejanych wg kryteriów AIC i BIC – OS, PEMBRO+TRAS+CHT.....                  | 39 |
| Tabela 11. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz ocena dopasowania rozkładów sklejanych wg kryteriów AIC i BIC – OS, TRAS+CHT.....                         | 39 |
| Tabela 12. Rozkład OS dla poszczególnych modeli parametrycznych, TRAS+CHT.....                                                                                   | 41 |
| Tabela 13. Rozkład OS dla poszczególnych modeli parametrycznych, PEMBRO+TRAS+CHT.....                                                                            | 41 |
| Tabela 14. Wartości parametrów krzywych PFS oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS, PEMBRO+TRAS+CHT.....                      | 45 |
| Tabela 15. Wartości parametrów krzywych PFS oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – OS, TRAS+CHT.....                             | 45 |
| Tabela 16. Wartości parametrów krzywych PFS oraz ocena dopasowania rozkładów sklejanych wg kryteriów AIC i BIC – OS, PEMBRO+TRAS+CHT.....                        | 47 |
| Tabela 17. Wartości parametrów krzywych PFS oraz ocena dopasowania rozkładów sklejanych wg kryteriów AIC i BIC – OS, TRAS+CHT.....                               | 47 |
| Tabela 18. Rozkład PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych, TRAS+CHT.....                                                                                  | 49 |
| Tabela 19. Rozkład PFS dla poszczególnych modeli parametrycznych, PEMBRO+TRAS+CHT.....                                                                           | 49 |
| Tabela 20. Wartości parametrów krzywych ToT oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT.....              | 56 |
| Tabela 21. Częstość występowania AEs $\geq 3$ stopnia; KEYNOTE-811 pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq 1$ ) (KN811 CEM Report 2025)..... | 57 |

|                                                                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 22. Średni czas trwania epizodu AEs oraz odsetek hospitalizowanych z powodu AEs; KEYNOTE-811 pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq 1$ ) (KN811 CEM Report 2025). .....           | 58 |
| Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakoraku żołądka lub GEJ. ....                                               | 60 |
| Tabela 24. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ (PubMed).....                                    | 61 |
| Tabela 25. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności. ....                                                                                              | 63 |
| Tabela 26. Użyteczności stanów zdrowia w subpopulacji badania KEYNOTE-811 z ekspresją PD-L1 CPS, dla polskiego zestawu użyteczności. ....                                                                     | 65 |
| Tabela 27. Użyteczności stanów zdrowia dla polskiego zestawu użyteczności (analiza podstawowa) .....                                                                                                          | 65 |
| Tabela 28. Użyteczności stanów zdrowia dla norm europejskich (analiza wrażliwości).....                                                                                                                       | 66 |
| Tabela 29. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (Golicki 2021). ....                                                                                                                      | 66 |
| Tabela 30. Użyteczności stanów zdrowia zależne od czasu do zgonu (analiza wrażliwości).....                                                                                                                   | 67 |
| Tabela 31. Użyteczności EQ-5D (polski zestaw użyteczności) w podgrupie ekspresją PD-L1 CPS $\geq 1$ w badaniu KEYNOTE-811, zależnie od występowania AEs stopnia 3+. ....                                      | 67 |
| Tabela 32. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (wycena punktów rozliczeniowych od 1 lipca 2024 r.). ....                                                                      | 69 |
| Tabela 33. Koszty jednostkowego opakowania leku KEYTRUDA (MZ 17/06/2025, dane od Wnioskodawcy). ....                                                                                                          | 69 |
| Tabela 34. Ceny jednostkowe substancji czynnych w katalogu chemioterapii (DGL 28/07/2025).....                                                                                                                | 70 |
| Tabela 35. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia. ....                                                                                                                 | 70 |
| Tabela 36. Średnia intensywność dawki poszczególnych substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia (na podst. KEYNOTE-811). ....                                                                        | 71 |
| Tabela 37. Zestawienie kosztów cyklu leczenia 1L (PEMBRO+TRAS+CHT, TRAS+CHT). ....                                                                                                                            | 71 |
| Tabela 38. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego i chemioterapii (zał. 1k do NFZ 29/2025/DGL oraz zał. 1e do NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024). .... | 73 |
| Tabela 39. Koszty podania/wydania leków w cyklu leczenia.....                                                                                                                                                 | 74 |
| Tabela 40. Świadczenia związane z diagnostyką w trakcie leczenia PEMBRO+TRAS+CHT i TRAS+CHT (zał. 2 do NFZ 29/2025/DGL, zał. 1j do NFZ 10/2024/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).....                                | 75 |
| Tabela 41. Koszt diagnostyki i monitorowania w 21-dniowym cyklu leczenia 1. linii. ....                                                                                                                       | 75 |
| Tabela 42. Koszty świadczenia związanego z monitorowaniem stanu pacjentów poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie PFS (NFZ 60/2025/DSOZ). ....                                                   | 76 |
| Tabela 43. Cykliczny (tygodniowy) koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS poza okresem aktywnego leczenia systemowego (źródło częstości wykonywania świadczenia: NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020]). ....      | 76 |

|                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 44. Koszty świadczenia związanego z monitorowaniem stanu pacjentów poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie PD. ....                                      | 77  |
| Tabela 45. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów po progresji choroby (źródło częstości wykonywania świadczenia: NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020]). .... | 77  |
| Tabela 46. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).....                                             | 78  |
| Tabela 47. Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego leczonego PEMBRO+TRAS+CHT lub TRAS+CHT.....                                                         | 79  |
| Tabela 48. Udziały terapii stosowanych w ramach dalszych linii leczenia (badanie KEYNOTE-811).....                                                                           | 79  |
| Tabela 49. Struktura dalszego leczenia dostosowana do warunków polskich.....                                                                                                 | 80  |
| Tabela 50. Koszty dalszego leczenia w przeliczeniu na cykl tygodniowy.....                                                                                                   | 81  |
| Tabela 51. Koszty dalszej linii leczenia w przeliczeniu na pełną terapię.....                                                                                                | 82  |
| Tabela 52. Średni koszt dalszego leczenia systemowego.....                                                                                                                   | 82  |
| Tabela 53. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022). ....                                                                                  | 83  |
| Tabela 54. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022). ....                      | 83  |
| Tabela 55. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022). ....                        | 84  |
| Tabela 56. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym. ....                                              | 85  |
| Tabela 57. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej. ....                                                                                                      | 86  |
| Tabela 58. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV).....                                                           | 86  |
| Tabela 59. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej. ....                                                                                          | 87  |
| Tabela 60. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).....                                                                                                 | 87  |
| Tabela 61. Koszt opieki paliatywnej w Polsce. ....                                                                                                                           | 88  |
| Tabela 62. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania JACOB (Tabernero 2018).....                                                                                       | 90  |
| Tabela 63. Ocena długoterminowa OS u chorych z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. ....                                            | 91  |
| Tabela 64. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa. ....                                                                                                          | 92  |
| Tabela 65. Parametry modelu testowane w OWSA wraz z zakresem min-max testowanych wartości. ....                                                                              | 95  |
| Tabela 66. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.....                                                                                                  | 96  |
| Tabela 67. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu. ....                                                                                                      | 98  |
| Tabela 68. Zestawienie oszacowań kosztów (analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS).....                                                                                     | 100 |
| Tabela 69. Zestawienie oszacowań kosztów (analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS).....                                                                                    | 100 |

|                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 70. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa). .....                                                                                                   | 101 |
| Tabela 71. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS). .....                                                                                             | 102 |
| Tabela 72. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS). .....                                                                                            | 102 |
| Tabela 73. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu KEYTRUDA, analiza podstawowa. ....                                                                                                | 103 |
| Tabela 74. Wyniki jednokierunkowej AW (OWSA) - Top 10 parametrów o największym wpływie na ICUR (z uwzględnieniem RSS). .....                                                                   | 104 |
| Tabela 75. Wyniki jednokierunkowej AW (OWSA) - Top 10 parametrów o największym wpływie na ICUR (bez uwzględnienia RSS). .....                                                                  | 106 |
| Tabela 76. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT) – z uwzględnieniem RSS. ....                                                                                            | 108 |
| Tabela 77. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT) – bez uwzględnienia RSS. ....                                                                                           | 110 |
| Tabela 78. Wyniki PSA – statystyki rozkładu kosztów (z uwzględnieniem RSS). .....                                                                                                              | 112 |
| Tabela 79. Wyniki PSA – statystyki rozkładu efektów (z uwzględnieniem RSS). .....                                                                                                              | 112 |
| Tabela 80. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (z uwzględnieniem RSS). .....                                                                                                      | 113 |
| Tabela 81. Wyniki PSA – statystyki rozkładu kosztów (bez uwzględnienia RSS). .....                                                                                                             | 115 |
| Tabela 82. Wyniki PSA – statystyki rozkładu efektów (bez uwzględnienia RSS). .....                                                                                                             | 116 |
| Tabela 83. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (bez uwzględnienia RSS). .....                                                                                                     | 116 |
| Tabela 84. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....                                                                              | 125 |
| Tabela 85. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii KEYTRUDA w leczeniu 1L zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub GEJ – <i>Pubmed</i> . .....              | 126 |
| Tabela 86. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii KEYTRUDA w leczeniu 1L zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub GEJ – <i>Cochrane Library</i> . .....    | 126 |
| Tabela 87. Przegląd uzupełniający raportów HTA dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego GC lub GEJ z ekspresją PD-L1 $\geq 1$ . ..... | 129 |
| Tabela 88. Zestawienie rocznych kosztów terapii PEMBRO+TRAS+CHT vs TRAS+CHT ( <i>IQWiG 2024</i> ). .....                                                                                       | 130 |
| Tabela 89. Szczegółowe wyniki OWSA dla wszystkich testowanych parametrów (z uwzględnieniem RSS). ....                                                                                          | 132 |
| Tabela 90. Szczegółowe wyniki OWSA dla wszystkich testowanych parametrów (bez uwzględnienia RSS). ....                                                                                         | 133 |
| Tabela 91. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w Polsce wg wieku i płci, 2024 rok. ....                                                                                                            | 135 |

## Spis Wykresów

|                                                                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Wykres 1. Schemat graficzny modelu. ....                                                                                                                                                  | 32  |
| Wykres 2. Estymator Kaplana-Meiera OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1$ badania <i>KEYNOTE-811</i> . ....                                                                         | 36  |
| Wykres 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT. ....                                                                                               | 36  |
| Wykres 4. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii TRAS+CHT. ....                                                                                                      | 37  |
| Wykres 5. Dopasowanie modeli sklepanych do danych OS dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT. ....                                                                                                    | 40  |
| Wykres 6. Dopasowanie modeli sklepanych do danych OS dla terapii TRAS+CHT. ....                                                                                                           | 40  |
| Wykres 7. Estymator Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 $\geq 1$ badania <i>KEYNOTE-811</i> . ....                                                                        | 44  |
| Wykres 8. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT. ....                                                                                              | 44  |
| Wykres 9. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii TRAS+CHT. ....                                                                                                     | 45  |
| Wykres 10. Dopasowanie modeli sklepanych do danych PFS dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT. ....                                                                                                  | 48  |
| Wykres 11. Dopasowanie modeli sklepanych do danych PFS dla terapii TRAS+CHT. ....                                                                                                         | 48  |
| Wykres 12. Krzywe KM oraz modele PFS i OS wybrane do analizy podstawowej (model proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach), PEMBRO+TRAS+CHT. ....                                             | 51  |
| Wykres 13. Krzywe KM oraz modele PFS i OS wybrane do analizy podstawowej (model proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach), TRAS+CHT. ....                                                    | 51  |
| Wykres 14. Krzywe KM oraz modele PFS i OS testowane w analizie wrażliwości (model proporcjonalnego ilorazu szans o 3 węzłach), PEMBRO+TRAS+CHT. ....                                      | 52  |
| Wykres 15. Krzywe KM oraz modele PFS i OS testowane w analizie wrażliwości (model proporcjonalnego ilorazu szans o 3 węzłach), TRAS+CHT. ....                                             | 53  |
| Wykres 16. Krzywa KM czasu leczenia, PEMBRO+TRAS+CHT, badanie <i>KEYNOTE-811</i> . ....                                                                                                   | 54  |
| Wykres 17. Krzywa KM czasu leczenia, TRAS+CHT, badanie <i>KEYNOTE-811</i> . ....                                                                                                          | 54  |
| Wykres 18. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla terapii PEMBRO+TRAS+CHT. ....                                                                                             | 55  |
| Wykres 19. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla terapii TRAS+CHT. ....                                                                                                    | 56  |
| Wykres 20. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. .... | 62  |
| Wykres 21. Wykres tornado (OWSA) – Top 10 parametrów o największym wpływie na ICUR (z uwzględnieniem RSS). ....                                                                           | 105 |
| Wykres 22. Wykres tornado (OWSA) – Top 10 parametrów o największym wpływie na ICUR (bez uwzględnienia RSS). ....                                                                          | 107 |
| Wykres 23. Wykres rozrzutu wyników CUA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (z uwzględnieniem RSS). ....                                                                                  | 114 |
| Wykres 24. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS). ....                                                                                                       | 115 |
| Wykres 25. Wykres rozrzutu wyników CUA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (bez uwzględnienia RSS). ....                                                                                 | 117 |
| Wykres 26. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS). ....                                                                                                      | 118 |
| Wykres 27. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla KEYTRUDA. ....                                                                                                  | 127 |

## Piśmiennictwo

- AKL KEYTRUDA 2025** Aestimo s.c. KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 1$  (I linia leczenia. Analiza kliniczna. Kraków, 2025.
- Al-Batran 2016** Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2016;27(4):673-679. doi:10.1093/annonc/mdv625
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT 2024** Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp online pod adresem: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.521.5.2022** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022. Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej
- AOT-MiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD KEYTRUDA 2025** Aestimo s.c. KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS  $\geq 1$  (I linia leczenia. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2025.
- AWA Tecentriq 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022 r.
- CADTH/CDA-AMC 2024** Canada's Drug Agency. Pembrolizumab (KEYTRUDA) in combination with trastuzumab, fluoropyrimidine- and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma, whose tumours express PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ), as determined by a validated test. Reimbursement Review. Dostęp online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-9>. Data ostatniego dostępu: 16.07.2025 r.
- ChPL KEYTRUDA** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Data ostatniego dostępu: 26.06.2025 r.
- Curran 2009** Curran D, Pozzo C, Zaluski J, et al. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. <i>Qual Life Res.</i> 2009;18(7):853-861. doi:10.1007/s11136-009-9493-z                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>DGL 28/07/2025</b>        | Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Domagała 2019</b>         | Domagała KM, Blacharska-Krzanowska KA, Strzępek KA. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. <i>Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine.</i> 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>EPAR KEYTRUDA 2024</b>    | Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. KEYTRUDA. International non-proprietary name: Pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/008225 July 2024. EMA/CHMP/111305/2024. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/KEYTRUDA-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/KEYTRUDA-h-c-004143-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> Data ostatniego dostępu: 15.04.2025 r. |
| <b>Golicki 2021</b>          | Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Gomez-Ulloa 2020</b>      | Gomez-Ulloa, D., et al., Real-world treatment patterns, healthcare resource use and clinical outcomes of patients receiving second line therapy for advanced or metastatic gastric cancer. <i>BMC Gastroenterol</i> , 2020. 20(1): p. 133                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>GUS 2025</b>              | Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2024 r. Data publikacji: 30.07.2025 r. <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-2,19.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-2,19.html</a>                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>IQWiG 2024</b>            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-positiv) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp online pod adresem: <a href="https://www.iqwig.de/projekte/a24-01.html">https://www.iqwig.de/projekte/a24-01.html</a> . Data ostatniego dostępu: 16.07.2025 r.                                                                                                                                                                                 |
| <b>Janjigian 2021</b>        | Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The <i>KEYNOTE-811</i> trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. <i>Nature.</i> 2021;600(7890):727-730. doi:10.1038/s41586-021-04161-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Janjigian 2023</b>        | Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 <i>KEYNOTE-811</i> randomised placebo-controlled trial. <i>The Lancet.</i> 2023;402(10418):2197-2208. doi:10.1016/S0140-6736(23)02033-0                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Janjigian 2024</b>        | Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 <i>KEYNOTE-811</i> randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2023; 402(10418):2197-2208. DOI:10.1016/S0140-6736(23)02033-0                                                   |
| <b>KN811 CEM Report 2025</b> | CHEORS. Cost-Effectiveness Model for Pembrolizumab with Trastuzumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment in HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Technical Report. August 30, 2024. Dokument niepublikowany.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>KRN 2024</b>              | Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2021. Dostęp on-line: <a href="https://onkologia.org.pl/">https://onkologia.org.pl/</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |



|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Martin 2018</b>       | On behalf of the INTEGRATE I investigators, Martin AJ, Gibbs E, et al. Health-related quality of life associated with regorafenib treatment in refractory advanced gastric adenocarcinoma. <i>Gastric Cancer</i> . 2018;21(3):473-480. doi:10.1007/s10120-017-0754-1                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Mitani 2020</b>       | Mitani S, Kadowaki S, Komori A, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. <i>Adv Ther</i> . 2020;37(6):2853-2864. doi:10.1007/s12325-020-01358-2                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>MZ 17/06/2025</b>     | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>MZ 20/02/2023</b>     | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>MZ 24/10/2023</b>     | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.                                                                     |
| <b>NCPE 2025</b>         | NCPE. Pembrolizumab (Keytruda®). HTA ID: 23056. Dostępne online pod adresem: <a href="https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-hta-id-23056/">https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-hta-id-23056/</a> . Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>NFZ 02/09/2024</b>    | Raport refundacyjny z dnia 02-09-2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – czerwiec 2024 r.                                                                                                                                                                                                               |
| <b>NFZ 10/2024/DGL</b>   | Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2024/DGL z dnia 26-01-2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>NFZ 132/2024/DSOZ</b> | Zarządzenie Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>NFZ 29/2025/DGL</b>   | Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 29/2025/DGL z dnia 24.04.2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>NFZ 54/2025/DSM</b>   | Zarządzenia Prezesa NFZ nr 54/2025/DSM z dnia 17-07-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.                                                                                                                                                   |
| <b>NFZ 60/2025/DSOZ</b>  | Zarządzenia Prezesa NFZ nr 60/2025/DSOZ z dnia 22.07.2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>NICE 2023</b>         | National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal: Pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy for untreated locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma [ID3742]. Committee Papers. Dostęp online pod adresem: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta983/history">https://www.nice.org.uk/guidance/ta983/history</a> . Data ostatniego dostępu: 16.07.2025 r. |
| <b>NICE DSU 2013</b>     | National Institute for Health and Care Excellence. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials:                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

KEYTRUDA®  
(pembrolizumab)

z trastuzumabem i chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

- extrapolation with patient-level data. Last updated March 2013. Dostęp online pod adresem: <https://www.sheffield.ac.uk/media/34225/download?attachment>. Data ostatniego dostępu: 03.07.2025 r.
- NICE TA983** National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with trastuzumab and chemotherapy for untreated locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Technology appraisal guidance. Reference number: TA983. Published: 12 June 2024. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta983/history>
- NICE TA208** National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. Technology appraisal guidance. Reference number: TA208. Published: 24 November 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta208/history>
- Royston 2002** Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Statistics in Medicine*. 2002;21(15):2175-2197. doi:<https://doi.org/10.1002/sim.1203>
- SMC 2024** Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in combination with trastuzumab, fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS  $\geq 1$ . Dostęp online pod adresem: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-smc2644/>. Data ostatniego dostępu: 16.07.2025 r.
- Soni 2021** Soni M, Kiff C, Carroll R, et al. Nivolumab in Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer: Real-World Data from UK Early Access to Medicines Scheme. *Future Oncol*. 2021;17(24):3163-3174. doi:10.2217/fon-2021-0199
- Tabernero 2018** Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, Song C, Wu H, Eng-Wong J, Kim K, Kang YK. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1372-1384. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217672.
- Tabernero 2023** Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Siddiqui A, Heeson S, Kiermaier A, Macharia H, Restuccia E, Kang YK. Pertuzumab, trastuzumab, and chemotherapy in HER2-positive gastric/gastroesophageal junction cancer: end-of-study analysis of the JACOB phase III randomized clinical trial. *Gastric Cancer*. 2023 Jan;26(1):123-131. doi: 10.1007/s10120-022-01335-4. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36066725; PMCID: PMC9813086.
- UR NFZ 29/2024/IV** Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
- UR NFZ 5/2024/IV** Uchwała Rady NFZ nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
- Ustawa 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dz.U. 2023 poz. 1938.