

Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

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 ≥ 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

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 ≥ 1

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka	12
2.1 Porównywane scenariusze	13
2.2 Technologia wnioskowana.....	14
2.3 Technologia opcjonalna.....	15
2.4 Perspektywa analizy.....	16
2.5 Horyzont czasowy	17
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	18
4 Liczebność populacji.....	22
4.1 Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji docelowej	22
4.1.1 Wariant podstawowy	23
4.1.2 Scenariusz analizy wrażliwości	29
4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	31
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.....	32
5 Założenia dotyczące udziałów rynkowych w porównywanych scenariuszach.....	39
5.1 Scenariusz istniejący	39
5.2 Scenariusz nowy	40
6 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.....	42
7 Analiza kosztów	43
8 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)	47
9 Założenia wariantów analizy wrażliwości	48
10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	50
11 Wyniki analizy wpływu na budżet	51

11.1	Wariant podstawowy	51
11.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	51
11.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	55
11.1.3	Zużycie zasobów	58
11.2	Wariant minimalny	59
11.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	59
11.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	59
11.2.3	Zużycie zasobów	60
11.3	Wariant maksymalny	61
11.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	61
11.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	62
11.3.3	Zużycie zasobów	62
11.4	Wyniki analizy wrażliwości	63
11.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	63
11.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	66
12	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	68
13	Aspekty etyczne i społeczne	69
14	Dyskusja i ograniczenia	71
15	Wnioski końcowe	73
16	Załączniki	74
16.1	Miesięczne koszty technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych	74
16.2	Prognoza udziału rynkowego niwolumabu w programie pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	77
16.3	Wkład autorów w opracowanie raportu	80
	Spis Tabel	81
	Spis Wykresów	83
	Piśmiennictwo	84

Wykaz skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAPOX	Kapecytabina + oksaliplatyna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CH	Cena hurtowa
CHT	chemioterapia
CPS	Skumulowany wskaźnik pozytywności (z ang. <i>Combined Positivity Score</i>)
CZN	Cena zbyto netto
dMMR	Deficyt naprawy niesparowanych nukleotydów DNA (z ang. <i>Mismatch Repair Deficient</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</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>)
FOLFOX	Kwas folinowy + 5-FU (5-fluorouracyl) + oksaliplatyna
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>)
HER2	Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)

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

HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i.v.	Podanie dożylnie (z ang. <i>Intravenous</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
IHC	Immunohistochemia
ISH	Metoda hybrydyzacji in situ
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MPZ	mapy potrzeb zdrowotnych
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PDD	Średnia przepisywana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>),
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
Q3w	Schemat dawkowania leków z częstotliwością co 3 tygodnie
Q6w	Schemat dawkowania leków z częstotliwością co 6 tygodni
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</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>),
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-world evidence</i>)
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple Negative Breast Cancer</i>)
TRAS	trastuzumab
UCZ	Urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego (GC/GEJ) u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 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

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego KEYTRUDA we

wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;

- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji leku KEYTRUDA w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (AE KEYTRUDA 2025);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącego kwotę refundacji produktu KEYTRUDA.

W analizie oszacowano wpływ na budżet płatnika publicznego finansowania wnioskowanej technologii poprzez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- istniejącym**, który obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt KEYTRUDA (pembrolizumab) nie jest refundowany w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 . W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowany jest trastuzumab

w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny – w niniejszej analizie uwzględniono schematy CHT: cisplatyna i 5-fluorouracyl [FP] lub oksaliplatyna i kapecytabina [CAPOX], tj. terapie stosowane w rejestracyjnym badaniu *KEYNOTE-811* oraz refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.86.B do MZ 17/06/2025)

- **nowym**, odpowiadającym sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu (TRAS+CHT) przez terapię produktem leczniczym KEYTRUDA.

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku KEYTRUDA w rozważanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono 1. lipca 2026 r. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował okres od 1. lipca 2026 r. do 30. czerwca 2028 r.

Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet płatnika jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze

środków publicznych, uwzględniając następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszego aktywnego leczenia po progresji, a także koszty opieki końca życia. Wnioskowane warunki objęcia refundacją leku KEYTRUDA obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), w związku z czym wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS dla produktu KEYTRUDA, stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia skorzystano z oszacowań kosztowych wyznaczonych w modelu farmakoekonomicznym (*AE KEYTRUDA 2025*) do wyznaczenia kosztów miesięcznych dla technologii wnioskowanej (PEMBRO+TRAS+CHT) i technologii opcjonalnej (TRAS+CHT). Model zaprojektowano w formie przepływu populacji w miesięcznych cyklach obliczeniowych w horyzoncie analizy.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii wykonano – tam gdzie było to możliwe – w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Krajowy Rejestr Nowotworów, mapy potrzeb zdrowotnych), a także dane literaturowe odnalezione w ramach szybkiego przeglądu oraz badania włączone do analizy klinicznej. Przewidywany poziom zastąpienia technologii aktualnie stosowanej (TRAS+CHT) przez wnioskowaną technologię (PEMBRO+TRAS+CHT) ustalono na podstawie prognozy tempa penetracji rynku przez niwolumab (Opdivo), inny inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 stosowany w programie lekowym B.58 w zbliżonym wskazaniu (1. linia leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

Obliczenia przeprowadzono w wariancie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym) oraz wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym), skonstruowanych przy alternatywnych prognozach rozpowszechnienia wnioskowanej technologii. Dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu.

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania leku KEYTRUDA ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia 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 technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 365, stanowiącym załącznik do wniosku.

Wyniki

Liczebność populacji

Wielkość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oszacowano na **273** rocznie w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego.

W wariancie podstawowym analizy, prognozowana liczba pacjentów włączanych rocznie na immunoterapię pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią wyniesie kolejno ■■■ w pierwszym roku i ■■■ w drugim roku po objęciu refundacją produktu KEYTRUDA.

Wpływ na budżet: wariant podstawowy

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ■■■ w stosunku do scenariusza istniejącego o:

- ■■■ (Rok 1) oraz ■■■ (Rok 2) w wariancie z uwzględnieniem RSS
- 40,7 mln zł (Rok 1) oraz 90,2 mln zł (Rok 2) w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi ■■■ (Rok 1) oraz ■■■ (Rok 2), przy uwzględnieniu proponowanego RSS.

Liczba nowo włączonych pacjentów po objęciu refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu wyniesie kolejno ■■■ i ■■■ osób, a średniomiesięczna liczba leczonych – odpowiednio ■■■ i ■■■ osób.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantach skrajnych analizy, w przypadku uwzględnienia proponowanego RSS, prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego w pierwszych dwóch latach po objęciu refundacją wzrosną kolejno o:

- ■■■ oraz ■■■ w wariancie minimalnym,

- [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] w wariantcie maksymalnym.

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie produktem KEYTRUDA w wariantach skrajnych wyniosła odpowiednio (min-max): [REDAKTOWANE] (Rok 1) i [REDAKTOWANE] (Rok 2).

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości (AW) potwierdza stabilność prognozy inkrementalnego wpływu na budżet. W każdym wariantcie AW wprowadzenie refundacji produktu KEYTRUDA wiązało się ze wzrostem kosztów z perspektywy płatnika. Największy wpływ na wyniki miało oszacowanie liczebności populacji docelowej (średnioroczny wpływ na budżet w zakresie [REDAKTOWANE]). W szczególności, wzrost wydatków płatnika publicznego, w którym wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie historycznej liczby leczonych trastuzumabem w programie lekowym B.58, był o ok. [REDAKTOWANE] niższy niż w wariantcie podstawowym.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wskazuje, że objęcie refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA, stosowanego w leczeniu 1. linii dorosłych chorych na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego, średnio o [REDAKTOWANE] rocznie (wariant podstawowy) w pierwszych dwóch latach od zakładanego wprowadzenia wnioskowanego wskazania do programu B.58.

Nie zidentyfikowano żadnych problemów etycznych ani społecznych związanych z

finansowaniem tej technologii z budżetu publicznego. Wprowadzenie refundacji pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu nie będzie wiązało się z dodatkowymi wymaganiami organizacyjnymi w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych.

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 opartej na platynie i fluoropirymidynie w skojarzeniu z trastuzumabem, co w przypadku tej populacji chorych może być niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia. Jak wskazują pacjenci i klinicyści istnieje pilna potrzeba skuteczniejszych i łatwiej dostępnych terapii, które mogłyby wydłużać przeżycie, spowalniać progresję choroby, poprawiać jakość życia oraz ograniczać działania niepożądane w grupie chorych na zaawansowanego GC/GEJ z ekspresją HER2 i PD-L1. Badanie fazy 3 KEYNOTE-811 wykazało, że dodanie pembrolizumabu do obecnego standardu leczenia w polskich warunkach, czyli trastuzumabu i chemioterapii zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, u chorych w I linii leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego znacząco wydłużyło całkowity czas przeżycia (OS) oraz czas przeżycia bez progresji (PFS), szczególnie wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), a terapia wiązała się też z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i nie pogorszoną jakością życia. Objęcie refundacją wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne tej grupy pacjentów, oczekujących jak najbardziej skutecznego leczenia systemowego choroby zaawansowanej.

**ANALIZA
WPŁYWU
NA BUDŻET PŁATNIKA**



1 Cel analizy

Celem analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją 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 ≥ 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 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji leku KEYTRUDA w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego);
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej, szczegółowo opisane w analizie ekonomicznej (*AE KEYTRUDA 2025*);
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych

(inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu KEYTRUDA.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych lub ich niskiej jakości korzystano ze źródeł zagranicznych.

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia związane z prognozowanym udziałem rynkowym wnioskowanej interwencji. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły w Rozdziale 9).

Model wpływu na budżet przygotowano *de novo* w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 365 zawierającym również model analizy ekonomicznej AE KEYTRUDA 2025, wykorzystując oszacowane w AE koszty terapii jako wartości źródłowe dla prognoz wydatków płatnika w BIA.

W modelu wszystkie obliczenia przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone, w celu zachowania przejrzystości prezentacji.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt KEYTRUDA (pembrolizumab) nie jest refundowany w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 . W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowany jest trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidynę i pochodną platyny – w niniejszej analizie uwzględniono schematy CHT: cisplatyna i 5-fluorouracyl [FP] lub oksaliplatyna i kapecytabina [CAPOX], tj. terapie stosowane w rejestracyjnym badaniu KEYNOTE-811 oraz refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.86.B do MZ 17/06/2025).

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego i częściowego zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu (TRAS+CHT) przez terapię produktem leczniczym KEYTRUDA.

2.2 Technologia wnioskowana

Technologię wnioskowaną stanowi immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny (PEMBRO+TRAS+CHT).

W analizie podstawowej uwzględniono schematy PEMBRO+TRAS+CHT stosowane w badaniu rejestracyjnym *KEYNOTE-811*, tj.

- Pembrolizumab (w dawce 200 mg co 3 tygodnie) + trastuzumab + chemioterapia FP (5-fluorouracyl + cisplatyna),
- Pembrolizumab (w dawce 200 mg co 3 tygodnie) + trastuzumab + chemioterapia CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna).

Udziały poszczególnych schematów chemioterapii w wariancie podstawowym przyjęto na podstawie danych z badania *KEYNOTE-811* (dane dotyczące subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej [CPS ≥ 1]), dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem), odpowiednio: 15,8% chorych stosujących FP oraz 84,2% stosujących schemat CAPOX; zob. Tabela 1.

Tabela 1. Udziały poszczególnych schematów technologii wnioskowanej (wariant podstawowy).

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

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

Tabela 2. Dawkowanie leków stosowanych w ramach technologii wnioskowanej (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)
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 ² w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu w podaniu dożylnym
	5-fluorouracyl	800 mg/m ² /dzień podawany dożylnie w dniach od 1 do 5 każdego 3-tygodniowego cyklu
CAPOX	Oksaliplatyna	130 mg/m ² podawana dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu
	Kapecytabina	1000 mg/m ² 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 jednakowego schematu chemioterapii (FP lub CAPOX) u wszystkich leczonych.

2.3 Technologia opcjonalna

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 chemioterapią 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 dożylnej: 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.

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

Tabela 3. Dawkowanie leków stosowanych w ramach technologii opcjonalnej (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 ² w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu w podaniu dożylnym
	5-fluorouracyl	800 mg/m ² /dzień podawany dożylnie w dniach od 1 do 5 każdego 3-tygodniowego cyklu
CAPOX	Oksaliplatyna	130 mg/m ² podawana dożylnie w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu
	Kapcytabina	1000 mg/m ² w postaci doustnych kapsułek przyjmowanych dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu

Podobnie jak dla technologii wnioskowanej (por. Rozdział 2.2), udziały poszczególnych schematów chemioterapii w wariancie podstawowym 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 opcjonalnej (wariant podstawowy).

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

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty z zastosowaniem jednakowego schematu chemioterapii (FP lub CAPOX) u wszystkich leczonych.

2.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Ze względu na pomijalny udział wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej (w zakresie programu lekowego) i technologii opcjonalnej (w zakresie chemioterapii), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu

zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (*AOTMiT 2016*).

2.5 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (*AOTMiT 2016*).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ objęcia refundacją leku KEYTRUDA stosowanego na budżet płatnika w horyzoncie pierwszych dwóch lat od przewidywanej daty wprowadzenia refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, tj. w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku KEYTRUDA w rozważanym wskazaniu. Przeprowadzona analiza wykazała, że przyjęty horyzont był wystarczający dla osiągnięcia względnie stabilnej liczby leczonych pacjentów oraz wielkości sprzedaży produktu KEYTRUDA.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii ustalono 1. lipca 2026 r. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował okres od 1. lipca 2026 r. do 30. czerwca 2028 r.

W ramach przeprowadzonego modelowania horyzont czasowy podzielono na miesięczne cykle, w których wyznaczano koszty ponoszone przez płatnika w porównywanych scenariuszach, co pozwala na precyzyjną prognozę zapotrzebowania na wnioskowaną technologię. Wartości kosztowe dla miesięcznych cykli wyznaczono z wykorzystaniem modelu analizy ekonomicznej (*AE KEYTRUDA 2025*).

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 okołooperacyjne 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 okołooperacyjne 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 rak jamy ustnej, gardła lub krtani:
 - ekspresja CPS ≥ 1 – pembrolizumab w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem,
 - ekspresja CPS ≥ 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 PD-L1 wg skali CPS ≥ 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 ≥ 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 gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 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).

Zakłada się, że objęcie refundacją produktu KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje zmiany aktualnie obowiązujących warunków objęcia refundacją w zakresie kwalifikacji do grupy limitowej oraz poziomu odpłatności.

Wnioskowane warunki refundacji leku KEYTRUDA podsumowuje poniższa tabela.

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) ¹⁾	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu (UCZ) ²⁾	[REDACTED]
Cena hurtowa (CH) ³⁾	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto (CHB) ⁴⁾	[REDACTED]
Grupa limitowa	Obecnie istniejąca grupa limitowa „1143.0, Pembrolizumab”
Podstawa limitu w grupie	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁵⁾	[REDACTED]
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	[REDACTED]

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 ([REDACTED]), a w wariantcie bez uwzględnienia RSS – wysokość limitu finansowania.

4 Liczebność populacji

4.1 Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy KEYTRUDA stosowany jest w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 (*ChPL KEYTRUDA 2025*).

Wnioskowana populacja docelowa dla ocenianego skojarzenia jest zgodna z zakresem wskazania rejestracyjnego i została dodatkowo uszczegółowiona kryteriami wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowany program lekowy obejmuje zastosowanie leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny u dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 jako I linii leczenia choroby zaawansowanej. 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:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) histologiczne rozpoznanie gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
- 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (*combined positive score*) ≥ 1 ;
- 4) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH));
- 5) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;
- 6) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
- 7) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;

- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 9) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Lekczniczego (ChPL);
- 10) nieobecność objawowych przerzutów do OUN;
- 11) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- 12) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego
- 13) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
- 15) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

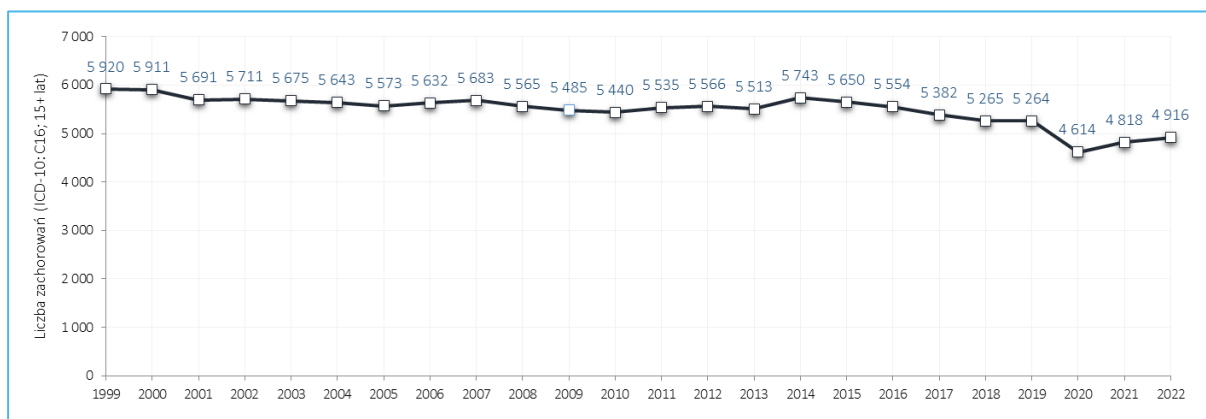
4.1.1 Wariant podstawowy

Omówienie kolejnych etapów oszacowania liczebności populacji docelowej w wariantcie podstawowym analizy przedstawiono w poniższych punktach.

Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (C.16)

Zgodnie z rocznymi raportami Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2022 roku w Polsce odnotowano 4 916 nowych przypadków zachorowań na raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD 10: C16). Jednocześnie, dostępne dane historyczne i prognozy KRN nie wskazują wyraźnego trendu wzrostu lub spadku zachorowalności – w latach 2021-2022, po uprzednim spadku wykrywalności związanym z pandemią COVID-19, zaobserwowano niewielki wzrost liczby zachorowań (z 4,6 na 4,9 tys.; zob. Wykres 1), natomiast prognozowana przez KRN na 2023 r. wynosi 4 552, tj. na poziomie niższym niż w latach poprzednich (*Didkowska 2024*).

Wykres 1. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) w latach 1999-2022 u osób dorosłych (powyżej 15 r.ż.) w Polsce, wg raportów KRN.



Z tego względu, oszacowaniu liczebności populacji w wariancie podstawowym przyjęto roczną liczbę zachorowań na poziomie obserwowanym przez KRN w ostatnim roku (4 916 przypadków rocznie; zob. Tabela 7).

Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) u osób dorosłych (wariant podstawowy).

Parametr epidemiologiczny	Rok 1	Rok 2	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka (ICD-10: C16) u osób dorosłych	4 916	4 916	Przyjęto na poziomie zachorowalności wg KRN w ostatnim roku (2022 r.);

W ramach analizy wrażliwości testowano dwa alternatywne scenariusze, z założeniem odpowiednio spadku i wzrostu zachorowalności na raka żołądka w najbliższych latach: w scenariuszu z minimalną liczbą zachorowań (4 820 w Roku 1 i 4 798 w Roku 2) uwzględniono liniowy trend spadku liczby zachorowań na podstawie danych KRN z lat 1999-2019, natomiast maksymalną liczbą zachorowań (5 269 w Roku 1 i 5 346 w Roku 2) oszacowano przyjmując wskaźniki zachorowalności wg grup wiekowych raportowanej przez KRN za 2022 r. oraz prognozę struktury wiekowej ludności w Polsce na lata 2023-2060 (GUS 2023)

Liczba chorych na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego w stadium zaawansowanym lub przerzutowym

W celu wyznaczenia liczby nowych przypadków raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GC/GEJ) w stadium zaawansowanym, tj. miejscowo zaawansowanym (st. III) nieresekcyjnym lub przerzutowym (st. IV), wykorzystano strukturę zachorowań w podziale na stadium zaawansowania

nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego (ICD-10 C16, C26) zaczerpniętą z publikacji *Więckowska 2015*, przygotowanej na potrzeby sporządzania mapy potrzeb zdrowotnych dla obszaru onkologii dla Polski w 2012 roku (zob. Tabela 8). Dane MPZ były dostępne zbiorczo dla kodów C16, C26, jednak ze względu na znikomy udział rozpoznań z kodem ICD-10: C26 (ok. 200 przypadków rocznie, co stanowi <5% liczby rozpoznań C16), można uznać je za reprezentatywne dla raka żołądka (C16).

Tabela 8. Struktura zaawansowania nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego (C16, C26) w momencie diagnozy; Polska, 2012 (dane KRN skorygowane o NFZ).

Stopień zaawansowania w momencie rozpoznania	Liczba rozpoznań	Udział w liczbie rozpoznań	Źródło
St. I	65	0,8%	MPZ (<i>Więckowska 2015</i>)
St. II	1 261	16,2%	
St. III	2 202	28,3%	
St. IV	4 242	54,6%	

Stadium IV zaawansowania (choroba przerzutowa) w momencie diagnozy stwierdzono u 54,6%, a stadium III – u kolejnych 28,3% chorych. W celu oszacowania liczby nowych przypadków raka zaawansowanego lub przerzutowego, uwzględniono ponadto:

- możliwość progresji raka wczesnego (st. I-II w momencie diagnozy) do stadium III (33% wg opinii eksperckiej przedstawionej w ramach rekomendacji NICE dla pembrolizumabu we wskazaniu leczenia pierwszej linii HER2-ujemnego zaawansowanego GC/GEJ w Anglii i Walii; *TA NICE 997*)
- udział nowotworów nieoperacyjnych wśród chorych z rakiem stopniu III. Jako że nie zidentyfikowano polskich danych epidemiologicznych, wykorzystano dane z rejestru nowotworów w Wielkiej Brytanii dotyczące odsetka pacjentów z rakiem żołądka w stadium III, z przeprowadzoną resekcją guza w okresie 9 miesięcy od diagnozy w latach 2013-2021 (*CR UK 2025*). Przyjęto przy tym, że u pacjentów bez wykonanej resekcji rak jest klasyfikowany jako nieoperacyjny. Częstość przeprowadzenia zabiegu resekcji guza u pacjentów z GC/GEJ w st. III w 2013-2021 r. wg rejestru Cancer Research UK wyniosła 42,1%, co oznacza, że odsetek nowotworów nieoperacyjnych w st. III oszacowano na $100\% - 42,1\% = 57,9\%$.

Omówione parametry epidemiologiczne dotyczące progresji do raka zaawansowanego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Parametry epidemiologiczne związane z progresją GC/GEJ do stadium zaawansowanego.

Parametr epidemiologiczny	odsetek	Źródło
Progresja ze st. I-II do st. III	33%	NICE TA 997
Udział raka nieresekcyjnego w st. III	57,9%	CR UK 2025

Uwzględniając wyjściową strukturę zaawansowania GC/GEJ w momencie diagnozy (Tabela 8) oraz progresję wczesnego raka do postaci zaawansowanej (Tabela 9), roczną liczbę nowych rozpoznań zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego oszacowano na 3 651, co stanowi 74,3% rocznej liczby nowych zachorowań na GC/GEJ u osób dorosłych.

Odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym

Dane odnalezione w literaturze wskazują, że rak o histologicznie dominującym typie gruczołowym stanowi od ok. 90% do ponad 95% rozpoznań raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (CA-DTH 2024, Cellini 2014, Ajani 2017, Milano 2019). W wariantie podstawowej przyjęto średnią z ww. zakresu (92,5%), natomiast w analizie wrażliwości testowano skrajne wartości odsetków pacjentów z gruczolakorakiem (90% i 95%).

Odsetek pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego

Nie wszyscy chorzy z zaawansowanym GC/GEJ kwalifikują się do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego – wśród głównych kryteriów wykluczających zastosowaniem terapii systemowej wymienia się: zły stan sprawności ogólnej (ECOG ≥ 3), ciężkie choroby współistniejące, wyniszczenie, brak oczekiwanej korzyści z leczenia, zaawansowany wiek.

Dane dotyczące odsetka pacjentów otrzymujących leczenie systemowe zaawansowanego GC/GEJ w warunkach rzeczywistej praktyki (RWE), odnalezione w ramach szybkiego przeglądu literatury, podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 10. Odsetek pacjentów z zaawansowanym GC/GEJ, otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego.

Badanie	Kraj	Zakres czasowy	Odsetek otrzymujących 1L
Le 2020	USA	2011-2018	75,3% (łącznie), w tym: 82,4% (podgrupa z potwierdzeniem raka HER2-dodatniego) 80,6% (podgrupa z potwierdzeniem raka HER2-ujemnego)

Badanie	Kraj	Zakres czasowy	Odsetek otrzymujących 1L
<i>Shankaran 2021</i>	USA	2011-2018	75,5%
<i>Luna 2024</i>	Niemcy	2011-2020	49,8%
<i>Claassen 2018</i>	Belgia, Holandia	2006-2014	63,2% (Belgia), 39,2% (Holandia)
<i>Zhang 2025</i>	Chiny	2017-2020	69,3%

Odnalezione dane wskazują na różnicowanie odsetków leczonych systemowo z powodu zaawansowanego GC/GEJ (od 39% w Holandii do 75-80% w USA). Ze względu na fakt, że badanie *Claassen 2018* obejmowało okres sprzed wprowadzenia immunoterapii, w dalszej analizie pominięto dane w tej publikacji. W wariancie podstawowym przyjęto średnią z odsetków raportowanych w badaniach *Le 2020*, *Luna 2024* i *Zhang 2025*, wynoszącą 64,8% (publikacje *Le 2020* i *Shankaran 2021* oparto w dużej mierze na tej samej kohorcie pacjentów z bazy Flatiron, stąd uwzględniono jedno z ww. źródeł), natomiast w ramach AW testowano wartości skrajne (49,8% i 82,4%).

Potwierdzenie nadekspresji receptora HER2 lub amplikacji genu HER2

Dane odnalezione w literaturze, pochodzące z przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz dużych badań przesiewowych, wskazują na częstość występowania HER2-dodatniego GC/GEJ w zakresie ok. 15-25% (zob. Tabela 11). Zakres ten jest spójny w raportowanym w licznych pracach poglądowych (*Fong 2022*, *Nishimuri 2024*, *Scheck 2024*).

Tabela 11. Odsetek pacjentów HER2-dodatnim GC/GEJ.

Badanie	Wartość	Źródło
<i>Chua 2012</i>	18,0%	Przegląd systematyczny (mediana z 41 badań)
<i>Van Cutsem 2015</i>	23,6%	badanie <i>ToGA</i> - dane dla Europy
<i>Kim 2018</i>	15,1%	badanie HER-EAGLE- dla Europy
<i>Lei 2017</i>	19,1% (globalnie)	metaanaliza 41 badań (globalnie)
	16,9% (Europa)	metaanaliza 7 badań (Europa)

W wariancie podstawowym analizy przyjęto odsetek raka HER2-dodatniego na poziomie 18%, zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego *Chua 2012*. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości w zakresie 15,1% (*Kim 2018*) i 23,6% (*Van Cutsem 2015*).

Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1

Jednym z kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego jest sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG.

Dane dotyczące udziału chorych w stopniu sprawności 0-1 wg ECOG wśród otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego zaawansowanego GC/GEJ zaczerpnięto z badania RWE w Stanach Zjednoczonych (*Le 2020*) – spośród 1 600 pacjentów z GC/GEJ na etapie 1. linii leczenia, ECOG 0-1 występował u 1 301 (81,3%) pacjentów.

Inne dane odnalezione w literaturze są spójne z przyjętym odsetkiem i wskazują na udział ECOG 0-1 na etapie pierwszej linii leczenia w zakresie 75-90% (*Manfredi 2023, Hayase 2025, Shitara 2009*).

Potwierdzenie ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1

Jedynym odnalezionym źródłem danych dotyczących częstości występowania ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1 u chorych z HER2-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym GC/GEJ, było badanie rejestracyjne *KEYNOTE-811* – spośród 698 randomizowanych pacjentów, ekspresję PD-L1 CPS ≥ 1 potwierdzono u 594 chorych (85,1%; *Janjigian 2021*). Biorąc pod uwagę, że inne (poza ekspresją PD-L1) kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego oraz do badania *KEYNOTE-811* są bardzo zbliżone, dane z badania rejestracyjnego uznano za najbardziej reprezentatywne dla populacji wnioskowanej, stąd przyjęto je w wariancie podstawowym analizy.

Biorąc pod uwagę, że przedstawione oszacowanie reprezentuje maksymalny potencjał dla wnioskowanej technologii, nie uwzględniono ograniczeń związanych z testowaniem w kierunku HER2 i PD-L1.

Podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka.

Tabela 12. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

Kryterium	Odsetek	Liczebność (2025)	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka	-	4 916	Dane KRN
Stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy			
St. 1-2	17,1%	839	MPZ (<i>Więckowska 2015</i>)

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

Kryterium	Odsetek	Liczebność (2025)	Źródło
St. 3	28,3%	1 393	
St. 4	54,6%	2 684	
Progresja do raka zaawansowanego			
ze st. 1-2 → st. 3	33,0%	277	NICE TA 997
st. 3 nieoperacyjny (wśród wszystkich st. 3)	57,9%	967	Cancer Research UK (2013-2021)
Rak zaawansowany (st. 3 nieoperacyjny + st. 4)	-	3 651	Na podstawie powyższych
w tym: gruczolakorak	92,5%	3 377	CADTH 2024
w tym: otrzymujący leczenie systemowe 1 linii	64,8%	2 189	Średnia z Le 2020, Zhang 2025, Luna 2024
w tym: potwierdzenie raka HER2-dodatniego	18,0%	394	Chua 2012
w tym: inne kryteria (np. ECOG 0-1)	81,3%	320	Le 2020
w tym: potwierdzenie ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1	85,1%	273	KEYNOTE-811
Liczba chorych spełniających kryteria (populacja docelowa)	-	273	

Łączna liczebność populacji docelowej (potencjał rynkowy leku KEYTRUDA w rozważanym wskazaniu) wynosi **273** osób w 2025 roku. Roczną liczebność populacji w horyzoncie pierwszych dwóch lat analizy wpływu na budżet zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Prognoza liczebności populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu analizy.

	Rok 1 (07.2026-06.2027)	Rok 2 (07.2027-06.2028)
Liczebność populacji docelowej dla PEMBRO+TRAS+CHT	273	273

Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi **273** pacjentów rocznie w dwóch latach horyzontu analizy.

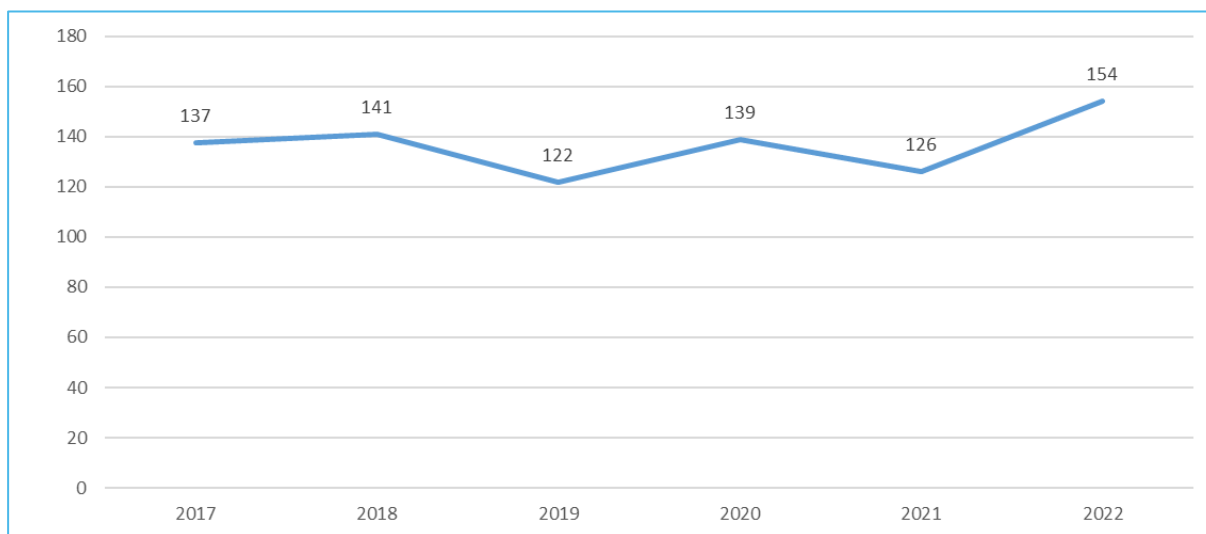
4.1.2 Scenariusz analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przetestowano ponadto wariant, w którym liczebność populacji docelową oszacowano na podstawie historycznych danych dotyczących stosowania trastuzumabu w programie B.58, dostępnych w portalu Statystyki NFZ (sekcja Leki / Programy lekowe) za okres 01.2017-02.2023 (tj. do momentu przeniesienia trastuzumabu z wykazu leków stosowanych w programach lekowych do katalogu chemioterapii. Na podstawie danych dot. miesięcznej liczby leczonych narastająco od 01.2017 r. wyznaczono miesięczne liczby nowych pacjentów (rozpoczynających terapię TRAS w danym miesiącu) w programie B.58 (zob. Wykres 2).

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

Wykres 2. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie trastuzumabem w programie B.58 w latach 2017-2022.



Liczba pacjentów nowowłączanych na TRAS była względnie stabilna w omawianym okresie (122-154 rocznie, średnio 136 pacjentów), w związku z czym w dalszym oszacowaniu przyjęto, że rocznie do leczenia trastuzumabem kwalifikowało się 136 chorych na zaawansowanego raka żołądka. Ponieważ z treści historycznego programu lekowego wynika, że do terapii trastuzumabem włączano pacjentów z rozpoznaniem gruczolaka żołądka, natomiast nie włączano chorych na gruczolaka połączenia przełykowo-żołądkowego (zał. B.58 do MZ 20/10/2022), przyjęto, że dane NFZ odnoszą się jedynie do części wskazań wnioskowanych dla pembrolizumabu (obejmujących zarówno raka żołądka jak i połączenia przełykowo-żołądkowego); należy przy tym zaznaczyć, że obecnie w ramach katalogu chemioterapii trastuzumab jest już refundowany w obu wskazaniach (GC i GEJ; zał. C.86b do MZ 17/06/2025). Hipotetyczną liczbę leczonych TRAS w populacji zgodnej z niniejszym wnioskiem (GC/GEJ) wyznaczono przy założeniu udziału poszczególnych lokalizacji w nieazjatyckiej kohorcie badania KEYNOTE-811 (GC – 60,2%, GEJ – 39,8%). Innymi słowy przyjęto, że liczba pacjentów włączanych na TRAS w łącznym zakresie wskazań (GC/GEJ) zwiększy się proporcjonalnie do udziału wskazania o raka połączenia żołądkowo-przełykowego, tj. wyniesie $136 \times (1 + 39,8\% / 60,2\%) = 226$ osób. Po uwzględnieniu odsetka pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (85,1%), prognozowana roczna liczba pacjentów inicjujących leczenie trastuzumabem we wskazaniu zgodnym z niniejszym wnioskiem, wynosi 193.

Ostatecznie, liczebność populacji docelowej w wariancie AW opartym na historycznych danych dot. stosowania trastuzumabu, wynosi 193 osób / rok i jest o ok. 30% niższa od przyjętej w wariancie

podstawowym, co oznacza, że oszacowanie podstawowe można traktować jako konserwatywne (tj. prowadzące do wyższych wydatków inkrementalnych płatnika publicznego).

4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy KEYTRUDA jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach programów lekowych (MZ 17/06/2025):

- „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-C20)”, od 1. marca 2023 r.
- „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, od 1. maja 2018 r.
- „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, od 1. lipca 2023 r.
- „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”, od 1. września 2023 r.
- „B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”, od 1. września 2022 r.
- „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, od 1. marca 2023 r.
- „B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, od 1. lipca 2016 r.
- „B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, od 1. lipca 2025 r.
- „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, od 1. października 2024 r.
- „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, od 1. kwietnia 2024 r.

Najnowsze dane dotyczące liczby chorych którzy otrzymali substancję czynną pembrolizumab w ramach programów lekowych pochodzą z załączników do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r., i obejmują pełny okres 2024 r. (UR NFZ 6/2025/IV). Refundację pembrolizumabu w ramach programu B.141.FM wprowadzono w 2025 r., zatem nie jest on uwzględniony w dostępnych statystykach NFZ (zob. Tabela 14).

Tabela 14. Liczba chorych aktualnie leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych (UR NFZ 6/2025/IV).

Program lekowy	Produkt rozliczeniowy	Liczba osób objętych programem w 2024 roku*
B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego		266
B.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej		4 288
B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi		2 553
B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki		586
B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	PEMBROLIZUMABUM- P-POZAJELITOWO (PARENTERAL)- 1 MG	684
B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka		165
B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych		816
B.148. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych		13
B.159. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych		179
Suma		9 550

* liczba osób o niepowtarzalnych numerach PESEL.

Łączna liczba chorych aktualnie leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych wyniosła 9 550 osób w ostatnim roku kalendarzowym (2024 r.).

Liczebność populacji, w której obecnie stosowany jest pembrolizumab w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, wynosi 0 osób.

4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z zapisami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL KEYTRUDA), produkt leczniczy KEYTRUDA jest zarejestrowany:

- w leczeniu czerniaka:
 - w monoterapii w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem,
 - w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji;
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca:

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

- w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny,
- w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
- w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej,
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych,
- w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii;
- w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej:
 - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych;
- w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina:
 - w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia;
- w leczeniu raka urotelialnego:

- w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
- w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ;
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi:
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
 - w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu;
- w leczeniu raka nerkowokomórkowego:
 - w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
 - w skojarzeniu z lenwatinibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
 - w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych;
- w leczeniu nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania:
 - w monoterapii osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:
 - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami,

- leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny;
- w monoterapii w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
 - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii;
- w leczeniu raka przełyku:
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ;
- w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi:
 - w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie,
 - w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami;
- w leczeniu raka endometrium:
 - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego
 - w skojarzeniu z lenwatinibem w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po

wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;

- w leczeniu raka szyjki macicy:
 - w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia,
 - w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
- w leczeniu gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego:
 - w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
 - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
- w leczeniu raka dróg żółciowych:
 - w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, zaczerpnięto z poprzedniego wniosku refundacyjnego produktu KEYTRUDA z 2025 r. (*BIA KEYTRUDA 2025a*), a dla nowo zarejestrowanych wskazań nie ujętych w ww. raporcie wykorzystano oszacowania ekspertów AOTMiT przedstawione w ramach analiz weryfikacyjnych (*AWA KEYTRUDA 2025a*, *KEYTRUDA 2025b*, *AWA Opdivo 2022*). Liczebność populacji w zakresie wskazań zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego oparto na

oszacowaniach własnych (Rozdział 4.1 dla wskazania leczenia raka HER2-dodatniego oraz *BIA KEYTRUDA 2025b* dla wskazania leczenia raka HER2-ujemnego). Zbiorcze zestawienie liczebności populacji dla wszystkich aktualnie zarejestrowanych wskazań dla produktu KEYTRUDA przedstawia Tabela 15.

Tabela 15. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy KEYTRUDA.

Wskazanie	Liczebność populacji (2025)	Źródło
Pacjenci dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem	1 278	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Pacjenci dorośli i młodzież w wieku ≥ 12 lat z leczonym adjuwantowo czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji	607	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z resekcyjnym NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu (leczenie okołoooperacyjne) oraz z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny (leczenie neoadjuwantowe)	4 183	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z NDRP z przerzutami, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej	3 132	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej oraz	6 008	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym NDRP z przerzutami	6 094	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii	2 796	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym nienabłonkowym złośliwym międzybłoniakiem płucnej	100	Opinia ekspercka (AWA Opdivo 2022)
Pacjenci dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku ≥ 3 lat z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia	284	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nie stosowano uprzednio leczenia systemowego choroby zaawansowanej	1 909	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	276	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	272	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>
Dorośli pacjenci z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	258	<i>BIA KEYTRUDA 2025a</i>

Wskazanie	Liczebność populacji (2025)	Źródło
Dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	76	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	1 218	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z leczonym adjuwantowo rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	1 489	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR, z przerzutami	650	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR nieoperacyjnym lub z przerzutami, po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny	650	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii	391	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	76	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium TNBC, u których ryzyko nawrotu jest wysokie – leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym	2 563	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z miejscowo nawrotowego TNBC nieoperacyjnego lub z przerzutami, których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami	66	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej	370	Opinia ekspercka (AWA KEYTRUDA 2025)
Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii	569	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośle pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III- IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia	1 130	Opinia ekspercka (AWA KEYTRUDA 2025a)
Dorośle pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	1 600	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim gruczolakiem żołądka lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	273	Oszacowanie własne (zob. Rozdział 4.1)
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-ujemnym gruczolakiem żołądka lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	1 169	Oszacowanie własne (BIA KEYTRUDA 2025b)
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych, uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej	618	BIA KEYTRUDA 2025a

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

Wskazanie	Liczebność populacji (2025)	Źródło
łącznie	40 105	Suma powyższych

Sumując liczebność populacji dla produktu leczniczego KEYTRUDA w poszczególnych wskazaniach uzyskano łączną populację liczącą około 40 tys. pacjentów w 2025 roku.

5 Założenia dotyczące udziałów rynkowych w porównywanych scenariuszach

W rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w leczeniu chorych na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 , przyjęte odpowiednio w scenariuszu istniejącym (zakładającym brak refundacji leku KEYTRUDA i przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na lata horyzontu czasowego analizy) oraz scenariuszu nowym (przedstawiającym sytuację, w której lek KEYTRUDA zostaje objęty refundacją w ramach wnioskowanego wskazania).

5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnej praktyki klinicznej w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z rozważanej populacji otrzymują trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny.

Tabela 16. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział w liczbie pacjentów		
PEMBRO+TRAS+CHT	0%	0%
TRAS+CHT	100%	100%
Razem	100%	100%
Liczba nowych pacjentów		
PEMBRO+TRAS+CHT	0	0
TRAS+CHT	273	273
Razem	273	273

Zgodnie ze stanem aktualnym, liczba leczonych wnioskowaną technologią wynosi 0 pacjentów.

5.2 Scenariusz nowy

Zgodnie z założeniami niniejszej analizy scenariusz nowy przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną opinię o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego KEYTRUDA w leczeniu pierwszej linii chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA spowoduje zastępowanie aktualnego standardu leczenia we wnioskowanym wskazaniu (TRAS+CHT).

Jako że pembrolizumab będzie stosowany u pacjentów, którzy kwalifikują się obecnie do aktywnej terapii skojarzonej, przyjęto jako zasadne założenie, że wprowadzenie refundacji produktu KEYTRUDA nie spowoduje zmiany łącznej liczby leczonych w rozważanym wskazaniu.

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że udział pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu wyniesie kolejno ■■■ w pierwszym i ■■■ w drugim roku refundacji produktu KEYTRUDA. Udział ten przyjęto na podstawie prognozy tempa penetracji rynku przez niwolumab (Opdivo), inny inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 stosowany w programie lekowym B.58, we wskazaniu pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 . Na podstawie:

- danych otrzymanych od NFZ w ramach wniosku o udostępnienie informacji publicznej (znak sprawy NFZ-DGL.0143.81.2025, 2025.296251.ANDY), dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C16 włączanych miesięcznie do programu B.58 z zastosowaniem substancji

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

czynnej *Nivolumabum* (kod substancji czynnej: 5.08.09.0000109) w okresie od początku refundacji do końca 2024 roku (zob. Tabela 41),

- oszacowania liczebności populacji (maksymalnego potencjału epidemiologicznego) dla niwolumabu we wskazaniu pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , przeprowadzonego analogicznie jak oszacowanie liczebności dla wnioskowanej technologii (por. Tabela 12 i Tabela 40),

prognozowano – wykorzystując uśrednioną prognozę liniową i logarytmiczną – poziom przejmowania rynku przez niwolumab we wskazaniu pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , wynoszący kolejno [REDACTED] w pierwszych czterech latach refundacji; szczegółowe oszacowanie zamieszczono w załączniku 16.2.

W wariancie podstawowym analizy założono, że w pierwszych dwóch latach refundacji pembrolizumab osiągnie udział prognozowany dla niwolumabu w 3-4 roku refundacji produktu Opdivo [REDACTED] uznając, że szybsze tempo penetracji jest realistyczne z uwagi na znacznie większe doświadczenie ośrodków realizujących program lekowy B.58 w stosowaniu immunoterapii w stosunku do stanu przed objęciem refundacją niwolumabu. Przyjęte założenie należy także uznać za konserwatywne z punktu widzenia inkrementalnego wpływu na budżet związanego z objęciem refundacją wnioskowanej technologii.

Strukturę rynku w scenariuszu nowym podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 17. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Rok 1	Rok 2
Udział w liczbie pacjentów		
PEMBRO+TRAS+CHT	[REDACTED]	[REDACTED]
TRAS+CHT	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	100%	100%
Liczba nowych pacjentów		
PEMBRO+TRAS+CHT	[REDACTED]	[REDACTED]
TRAS+CHT	[REDACTED]	[REDACTED]
Razem	273	273

Zgodnie z przyjętymi w wariancie podstawowym udziałami PEMBRO, prognozowana liczba pacjentów włączanych rocznie na immunoterapię pembrolizumabem, wyniesie kolejno [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2) w pierwszych dwóch latach po objęciu refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

W modelu wpływu na budżet założono, że pacjenci będą włączani do leczenia równomiernie w okresie roku, tj. w każdym miesiącu danego roku leczenie wnioskowaną interwencją rozpocznie 1/12 rocznej liczebności populacji docelowej. Założenie równomiernego wchodzenia do programu wydaje się uzasadnione, zwłaszcza w późniejszych latach realizacji programu, gdyż diagnoza zaawansowanego raka żołądka może mieć miejsce w dowolnym momencie roku, a zatem pacjenci w określonym stanie klinicznym będą pojawiać się na bieżąco.

6 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego

W związku z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej oraz prognozowanych udziałów rynkowych, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech alternatywnych wariantach:

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);
- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego zestawiono w poniższej tabeli (zob. Tabela 18).

Tabela 18. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.

Wariant	Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Minimalny	Udziały rynkowe PEMBRO w scenariuszu nowym	■ (Rok 1), ■ (Rok 2)	Założenie własne ($\pm 20\%$ oszacowania podstawowego). W wariantach skrajnych wzięto pod uwagę, że rzeczywisty poziom penetracji rynku przez wnioskowaną technologię może różnić się od prognozowanej. Wynika to z obserwowanego w przeszłości dużego wpływu wielu czynników na liczbę pacjentów leczonych w programie.
Maksymalny	Udziały rynkowe PEMBRO w scenariuszu nowym	■ (Rok 1), ■ (Rok 2)	

Pozostałe założenia i wartości parametrów w wariantach: minimalnym i maksymalnym są zgodne z opisanymi dla wariantu podstawowego. Zestawienie liczebności populacji leczonej pembrolizumabem w wariantach minimalnym i maksymalnym zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 19. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym w wariantach: minimalnym i maksymalnym.

Strategia leczenia	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Udział w liczbie pacjentów				
PEMBRO+TRAS+CHT	■	■	■	■
TRAS+CHT	■	■	■	■
Razem	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów				
PEMBRO+TRAS+CHT	■	■	■	■
TRAS+CHT	■	■	■	■
Razem	273	273	273	273

Prognozowana w wariantach skrajnych liczba pacjentów inicjujących terapię pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu wynosi (min-max): ■ pacjentów w pierwszym roku oraz ■ pacjentów w drugim roku refundacji.

7 Analiza kosztów

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia skorzystano z oszacowań tygodniowych kosztów technologii wnioskowanej (PEMBRO+TRAS+CHT) i technologii opcjonalnej (TRAS+CHT) w modelu farmakoeconomicznym wykorzystanym w analizie ekonomicznej. Koszty tygodniowe przeliczono następnie na cykle miesięczne analizy wpływu na budżet, uzyskując wektory kosztów obu strategii w poszczególnych miesiącach od inicjacji terapii. Szczegóły dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym AE i BIA, będącym załącznikiem do niniejszego wniosku.

Model obliczeniowy zaprojektowano w formie przepływu populacji w kolejnych cyklach horyzontu czasowego. W każdym miesięcznym cyklu BIA obliczano wydatki płatnika publicznego, mnożąc liczbę pacjentów włączonych do tego cyklu przez odpowiednie miesięczne koszty dla każdej strategii leczenia. W obliczeniach uwzględniono również liczbę miesięcy, które upłynęły od rozpoczęcia leczenia. Przykładowo, w drugim miesiącu horyzontu BIA, łączne wydatki obliczano jako sumę (po wszystkich strategiach leczenia): iloczynu liczby pacjentów rozpoczynających daną terapię w drugim miesiącu horyzontu BIA i kosztów pierwszego miesiąca leczenia oraz liczby pacjentów rozpoczynających terapię w poprzednim miesiącu (tj. pierwszym miesiącu horyzontu BIA) i kosztów drugiego miesiąca leczenia. Analogiczny schemat zastosowano dla pozostałych cykli obliczeniowych. Prognozowane roczne wydatki płatnika

publicznego stanowiły sumę wydatków z 12 miesięcy składających się na dany rok refundacji wnioskowanej technologii.

Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków (pembrolizumab, trastuzumab, chemioterapia z zastosowaniem fluoropirymidyny (5-FU lub kapecytabina) i pochodnej platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna)),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania (w okresie leczenia oraz po zakończeniu leczenia),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby,
- koszty opieki terminalnej.

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

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie najważniejszych parametrów związanych z kosztami leczenia, uwzględnionych w modelu.

Tabela 20. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania leku KEYTRUDA 25 mg/ml	CHB z RSS: [REDACTED] 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 5-fluorouracyl: 0,013027 zł/mg oksaliplatyna: 0,438806 zł/mg kapecytabina: 0,002722 zł/mg	DGL 28/07/2025
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia	Zestawienie tabelaryczne (zob. AE KEYTRUDA 2025)	DGL 28/07/2025, platformazakupowa.pl
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z programu lekowego	861,49 zł	Wartość punktowa: 1 do NFZ 72/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024

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	Wartość	Źródło/założenie
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z katalogu chemioterapii	690,30 zł	Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL 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 71/2025/DGL 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 72/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	478,61 zł / miesiąc	zał. 1j do NFZ 71/2025/DGL 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, 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 TRAS+CHT: 917,12 zł	statystyki.nfz.gov.pl Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024 Częstości i liczby zdarzeń oraz odsetek hospitalizowanych: badanie KEYNOTE-811
Koszty dalszego leczenia systemowego	PEMBRO+TRAS+CHT: 28 593,56 zł TRAS+CHT: 41 104,52 zł	Ceny leków: DGL 28/07/2025, platforma-zakupowa.pl Wartość punktowa świadczeń: Zał. 1-2 do NFZ 72/2025/DGL, Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024 Rozkład dalszej linii leczenia: KEYNOTE-811
Koszt opieki terminalnej	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV
Krzywa czasu leczenia		
Krzywa ToT dla PEMBRO+TRAS+CHT	Model parametryczny (uogólniony gamma)	Krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do danych z KEYNOTE-811 (zob. AE KEYTRUDA 2025)

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa ToT dla TRAS+CHT	Model parametryczny (wykładniczy)	Krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do danych z <i>KEYNOTE-811</i> (zob. <i>AE KEYTRUDA 2025</i>)

Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w dokumencie *AE KEYTRUDA 2025*.

8 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu, przyjętych w podstawowym wariantcie analizy wpływu na budżet, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantcie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry dotyczące liczebności populacji i struktury rynkowej		
Roczna liczebność populacji docelowej	Rok 1: 273 pacjentów Rok 2: 273 pacjentów	Na podstawie dostępnej epidemiologii i literatury (zob. Rozdział 4.1)
Udział rynkowy technologii opcjonalnych – Scenariusz istniejący	PEMBRO+TRAS+CHT: 0% (Rok 1, Rok 2) TRAS+CHT: 100% (Rok 1, Rok 2)	Zgodnie ze stanem aktualnym
Udział rynkowy technologii opcjonalnych – Scenariusz nowy	PEMBRO+TRAS+CHT: ■■■ (Rok 1), ■■■ (Rok 2) TRAS+CHT: ■■■ (Rok 1), ■■■ (Rok 2)	Prognoza na podstawie historycznej penetracji rynku przez niwolumab w zbliżonym wskazaniu (zob. Rozdział 5.2 i Załącznik 16.2)
Rozkład schematów leczenia- technologia wnioskowana	PEMBRO (Q3w)+TRAS+FP: 15,8% PEMBRO (Q3w)+TRAS+CAPOX: 84,2%	Zgodnie z badaniem rejestracyjnym (KEYNOTE-811)
Rozkład schematów leczenia- technologia opcjonalna	TRAS+FP: 14,2% TRAS+CAPOX: 85,8%	Zgodnie z badaniem rejestracyjnym (KEYNOTE-811)
Miesięczne tempo włączania pacjentów do leczenia	Równomierne w skali roku (1/12 rocznej liczebności w każdym miesiącu)	Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono w załączniku 16.1	Wartości wyznaczone z użyciem modelu analizy ekonomicznej (AE KEY-TRUDA 2025).
Inne parametry		
Długość horyzontu czasowego	2 lata (07.2026-06.2028)	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, licząc od prognozowanej daty objęcia refundacją)
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie własne

Szczegółowe parametry kosztowe przedstawiono w Rozdziale 7 (Tabela 20), natomiast wektory miesięcznych kosztów – w załączniku 16.1 (Tabela 38, Tabela 39).

9 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości. Wybrane parametry badano w celu przetestowania potwierdzenia ich przewidywanego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 22. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Numer i nazwa wariantu analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1: PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	Wszyscy pacjenci stosujący wnioskowaną technologię otrzymują schemat PEMBRO (400 mg Q6w)+TRAS+CHT	Alternatywny schemat dawkowania PEMBRO zgodnie z <i>ChPL KEYTRUDA</i> i projektem programu lekowego
AW 2: udział schematu CHT: 5-FU/CIS – 100%	Wszyscy pacjenci stosujący PEMBRO+TRAS+CHT / TRAS+CHT otrzymują CHT w schemacie FP	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu <i>KEYNOTE-811</i>
AW 3: udział schematu CHT: CAP/OXA – 100%	Wszyscy pacjenci stosujący PEMBRO+TRAS+CHT / TRAS+CHT otrzymują CHT w schemacie CAP-OXA	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu <i>KEYNOTE-811</i>
AW 4: ograniczenie czasu leczenia CHT do 6 cykli	Maksymalna liczba cykli CHT w skojarzeniu z PEMBRO i TRAS = 6	Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, możliwe jest odstawienie pochodnej platyny po 6 cyklach leczenia systemowego
AW 5: spadek liczby zachorowań na raka żołądka	4 820 (Rok 1); 4 798 (Rok 2)	Zachorowalność w 2022 r. + trend liniowy na podstawie danych KRN z lat 1999-2019
AW 6: wzrost liczby zachorowań na raka żołądka	5 269 (Rok 1); 5 346 (Rok 2)	Zachorowalność w 2022 r. + wzrost związany z prognozą starzenia się populacji w Polsce
AW 7: % z rakiem gruczołowym – min	90%	Dolna wartość z zakresu 90-95% (<i>CADTH 2024</i>)
AW 8: % z rakiem gruczołowym – max	95%	Górna wartość z zakresu 90-95% (<i>CADTH 2024</i>)
AW 9: % otrzymujący leczenie systemowe - min	49,8%	RWE w Niemczech (<i>Luna 2024</i>)
AW 10: % otrzymujący leczenie systemowe - max	82,4%	RWE w USA, populacja z potwierdzonym rakiem HER2-dodatnim (<i>Le 2020</i>)
AW 11: % z rakiem HER2-dodatnim – min	15,1%	Badanie <i>HER-EAGLE</i> , dane europejskie (<i>Kim 2018</i>)
AW 12: % z rakiem HER2-dodatnim – max	23,6%	Badanie <i>ToGA</i> , dane europejskie (<i>Van Cutsem 2015</i>)
AW 13: % z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 – min	82,5%	Dolna granica 95% CI z badania <i>KEYNOTE-811</i>
AW 14: % z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 – max	87,7%	Górna granica 95% CI z badania <i>KEYNOTE-811</i>

Numer i nazwa wariantu analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 15: liczebność populacji na podstawie historycznego stosowania TRAS w programie B.58	193 pacjentów / rok	Na podstawie średniej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie TRAS w programie B.58 w latach 2017-02.2022 (wskazanie GC), powiększonej o populację z rakiem połączenia żołądkowo-przełykowego
AW 16: krzywa czasu leczenia- model Weibulla	krzywa czasu leczenia- model Weibulla	Alternatywny model ToT o akceptowalnej jakości dopasowania (zob. <i>AE KEYTRUDA 2025</i>)
AW 17: krzywa czasu leczenia- model wykładniczy	krzywa czasu leczenia- model wykładniczy	Alternatywny model ToT o akceptowalnej jakości dopasowania (zob. <i>AE KEYTRUDA 2025</i>)
AW 18: krzywa czasu leczenia- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	krzywa czasu leczenia- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	Alternatywny model ToT, składany z estymatora KM i ekstrapolacji parametrycznej (zob. <i>AE KEYTRUDA 2025</i>)
AW 19: uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia 1 linii	Pominięcie kosztów ponoszonych po zakończeniu leczenia 1 linii (monitorowanie w stanie PFS po zakończeniu leczenia oraz w stanie progresji, kosztów dalszego leczenia systemowego i opieki terminalnej)	Ocena wpływu na budżet wyłącznie na etapie 1 linii leczenia

Wyniki AW przedstawiono w Rozdziale 11.4.

10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu (w tym analizy kosztów), analogicznych do przedstawionych w ramach scenariusza istniejącego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej prognozowanej na 2025 r., tj. 273 pacjentów. W poniższej tabeli przedstawiono aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Tabela 23. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria	Wydatki płatnika (2025 r.)
Leki, w tym:	1 873 099 zł
Pembrolizumab	0 zł
Trastuzumab	1 599 563 zł
CHT	273 536 zł
Podanie leków	1 381 591 zł
Monitorowanie leczenia	635 444 zł
Koszty stanów (PFS)	130 619 zł
Koszty stanów (PD)	78 463 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	250 008 zł
2. linia leczenia	4 867 355 zł
Opieka terminalna	1 102 251 zł
Razem	10 318 830 zł

Wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w 2025 roku oszacowano na kwotę około 10,3 mln zł. W związku z brakiem finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego KEYTRUDA wynoszą 0 zł.

11 Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA w ramach wnioskowanego wskazania (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu KEYTRUDA;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu KEYTRUDA;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu KEYTRUDA.

Ponadto przedstawiono prognozy zużycia wnioskowanej technologii, tj. liczby zrefundowanych opakowań produktu leczniczego KEYTRUDA w rozważanym wskazaniu, oraz przepływu pacjentów leczonych w programie.

11.1 Wariant podstawowy

11.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla pembrolizumabu.

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

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

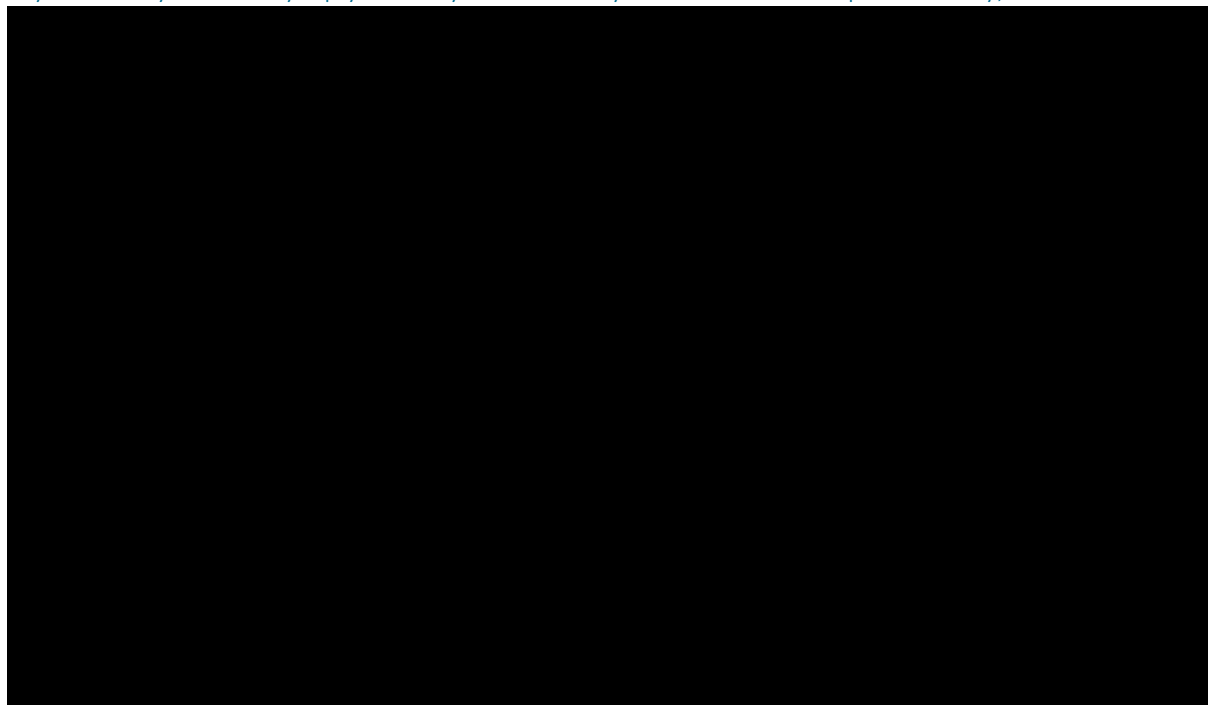
Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	10 318 830 zł	20 317 961 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu, prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego **wzrosną** w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o ██████████ rocznie w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi ██████████ (Rok 1) oraz ██████████ (Rok 2).

Wyniki analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 3).

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne oraz kategorie nielekowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Szczegółowa struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z RSS.

Schemat	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy		
Razem		
Leki, w tym:		
Pembrolizumab		
Trastuzumab	1 783 661 zł	3 481 806 zł
CHT	292 783 zł	584 254 zł
Podanie leków	1 688 258 zł	3 392 388 zł
Monitorowanie leczenia	810 897 zł	1 635 160 zł
Koszty stanów (PFS)	138 935 zł	274 158 zł
Koszty stanów (PD)	67 406 zł	321 247 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	192 344 zł	184 106 zł
2. linia leczenia	3 272 210 zł	6 503 007 zł
Opieka terminalna	859 560 zł	2 850 915 zł
Scenariusz istniejący		

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

Schemat	Rok 1	Rok 2
Razem	10 318 830 zł	20 317 961 zł
Leki, w tym:	1 873 099 zł	3 369 917 zł
Pembrolizumab	0 zł	0 zł
Trastuzumab	1 599 563 zł	2 867 147 zł
CHT	273 536 zł	502 769 zł
Podanie leków	1 381 591 zł	2 528 141 zł
Monitorowanie leczenia	635 444 zł	1 162 784 zł
Koszty stanów (PFS)	130 619 zł	240 385 zł
Koszty stanów (PD)	78 463 zł	355 979 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	250 008 zł	250 008 zł
2. linia leczenia	4 867 355 zł	9 190 463 zł
Opieka terminalna	1 102 251 zł	3 220 285 zł
Inkrementalne (nowy – istniejący)		
Razem		
Leki, w tym:		
Pembrolizumab		
Trastuzumab	184 099 zł	614 659 zł
CHT	19 247 zł	81 484 zł
Podanie leków	306 666 zł	864 247 zł
Monitorowanie leczenia	175 453 zł	472 376 zł
Koszty stanów (PFS)	8 316 zł	33 772 zł
Koszty stanów (PD)	-11 057 zł	-34 731 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-57 664 zł	-65 902 zł
2. linia leczenia	-1 595 145 zł	-2 687 457 zł
Opieka terminalna	-242 691 zł	-369 369 zł

Koszty pembrolizumabu, stanowiące najważniejszą składową różnicą wydatków w porównywanych scenariuszach, są częściowo rekompensowane przez koszty ponoszone po progresji choroby, w szczególności drugą linię leczenia systemowego. Jako że pembrolizumab stanowi terapię dodaną do aktualnego standardu leczenia (TRAS+CHT), w scenariuszu nowym nie uzyskuje się oszczędności w kosztach innych leków stosowanych w pierwszej linii leczenia.

11.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla pembrolizumabu.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.

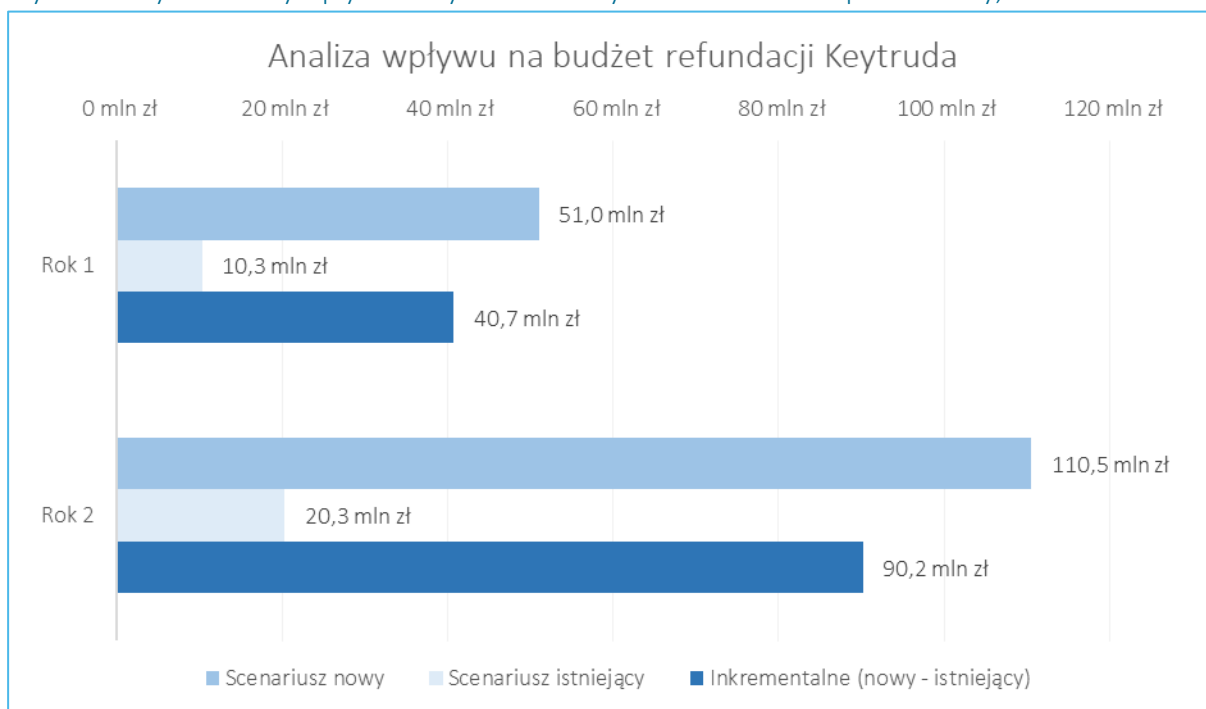
Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	51 037 734 zł	110 482 195 zł
Scenariusz istniejący	10 318 830 zł	20 317 961 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	40 718 903 zł	90 164 234 zł
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	41 931 678 zł	91 255 154 zł
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	41 931 678 zł	91 255 154 zł

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w scenariuszu nowym w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 40,7 mln zł oraz 90,2 mln zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi 41,9 mln zł (Rok 1) oraz 91,3 mln zł (Rok 2).

Wyniki opisanej powyżej analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 4).

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne oraz kategorie nielekowe przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Szczegółowa struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.

Schemat	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy		
Razem	51 037 734 zł	110 482 195 zł
Leki, w tym:	44 008 123 zł	95 321 214 zł
Pembrolizumab	41 931 678 zł	91 255 154 zł
Trastuzumab	1 783 661 zł	3 481 806 zł
CHT	292 783 zł	584 254 zł
Podanie leków	1 688 258 zł	3 392 388 zł
Monitorowanie leczenia	810 897 zł	1 635 160 zł
Koszty stanów (PFS)	138 935 zł	274 158 zł
Koszty stanów (PD)	67 406 zł	321 247 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	192 344 zł	184 106 zł
2. linia leczenia	3 272 210 zł	6 503 007 zł
Opieka terminalna	859 560 zł	2 850 915 zł

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	Rok 1	Rok 2
Scenariusz istniejący		
Razem	10 318 830 zł	20 317 961 zł
Leki, w tym:	1 873 099 zł	3 369 917 zł
Pembrolizumab	0 zł	0 zł
Trastuzumab	1 599 563 zł	2 867 147 zł
CHT	273 536 zł	502 769 zł
Podanie leków	1 381 591 zł	2 528 141 zł
Monitorowanie leczenia	635 444 zł	1 162 784 zł
Koszty stanów (PFS)	130 619 zł	240 385 zł
Koszty stanów (PD)	78 463 zł	355 979 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	250 008 zł	250 008 zł
2. linia leczenia	4 867 355 zł	9 190 463 zł
Opieka terminalna	1 102 251 zł	3 220 285 zł
Inkrementalne (nowy – istniejący)		
Razem	40 718 903 zł	90 164 234 zł
Leki, w tym:	42 135 024 zł	91 951 298 zł
Pembrolizumab	41 931 678 zł	91 255 154 zł
Trastuzumab	184 099 zł	614 659 zł
CHT	19 247 zł	81 484 zł
Podanie leków	306 666 zł	864 247 zł
Monitorowanie leczenia	175 453 zł	472 376 zł
Koszty stanów (PFS)	8 316 zł	33 772 zł
Koszty stanów (PD)	-11 057 zł	-34 731 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	-57 664 zł	-65 902 zł
2. linia leczenia	-1 595 145 zł	-2 687 457 zł
Opieka terminalna	-242 691 zł	-369 369 zł

Podobnie jak w wariancie z RSS, koszty refundacji pembrolizumabu stanowią główną składową różnicą wydatków w porównywanych scenariuszach.

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

11.1.3 Zużycie zasobów

W tabeli poniżej przedstawiono prognozy zużycia leku KEYTRUDA w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii pembrolizumabem, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań KEYTRUDA w pierwszych dwóch latach refundacji.

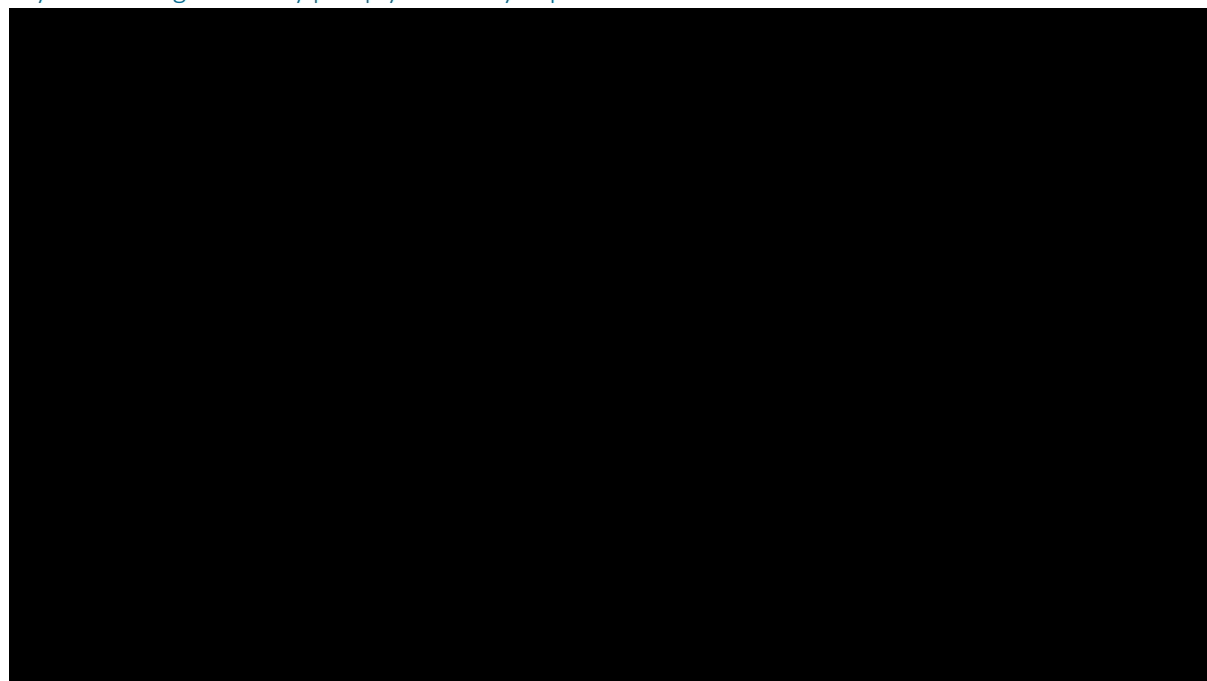
Tabela 28. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Prognoza zużycia pembrolizumabu we wnioskowanym programie	Rok 1	Rok 2
Liczba nowowłączonych pacjentów	■	■
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie	■	■
Łączna liczba leczonych (nowi i kontynuujący)	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań KEYTRUDA 100 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie podstawowym liczba zrefundowanych opakowań produktu KEYTRUDA 100 mg wynosi kolejno ■ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Powyższe prognozy przepływu chorych leczonych pembrolizumabem zaprezentowano również w formie graficznej.

Wykres 5. Prognozowany przepływ leczonych pembrolizumabem.



Liczba nowo włączonych pacjentów po objęciu refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu wyniesie kolejno [REDACTED] osób (Rok 1) oraz [REDACTED] osób (Rok 2).

11.2 Wariant minimalny

11.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	10 318 830 zł	20 317 961 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu, prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego **wzrosną** w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] rocznie w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED] (Rok 1) oraz [REDACTED] (Rok 2).

11.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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 30. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	42 893 953 zł	92 449 349 zł
Scenariusz istniejący	10 318 830 zł	20 317 961 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	32 575 123 zł	72 131 387 zł
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	33 545 343 zł	73 004 124 zł
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	33 545 343 zł	73 004 124 zł

W wariantcie minimalnym bez uwzględnienia RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w scenariuszu nowym w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 32,6 mln zł oraz 72,1 mln zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi 33,5 mln zł (Rok 1) oraz 73,0 mln zł (Rok 2).

11.2.3 Zużycie zasobów

W tabeli poniżej przedstawiono prognozy zużycia leku KEYTRUDA w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii pembrolizumabem, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań KEYTRUDA w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 31. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

Prognoza zużycia pembrolizumabu we wnioskowanym programie	Rok 1	Rok 2
Liczba nowowłączonych pacjentów	■	■
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie	■	■
Łączna liczba leczonych (nowi i kontynuujący)	■	■
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań KEYTRUDA 100 mg	■	■

Prognoszowana w wariantcie minimalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu KEYTRUDA 100 mg wynosi kolejno [REDAKTOWANE] w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Liczba nowo włączonych pacjentów po objęciu refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu wyniesie kolejno [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] osób.

11.3 Wariant maksymalny

11.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	10 318 830 zł	20 317 961 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu, prognozowane wydatki całkowite płatnika publicznego **wzrosną** w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] rocznie w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi 2 [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] (Rok 1) oraz [REDAKTOWANE] (Rok 2).

11.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	59 181 514 zł	128 515 042 zł
Scenariusz istniejący	10 318 830 zł	20 317 961 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	48 862 684 zł	108 197 081 zł
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	50 318 014 zł	109 506 185 zł
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	50 318 014 zł	109 506 185 zł

W wariantcie maksymalnym bez uwzględnienia RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w scenariuszu nowym w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 48,9 mln zł oraz 108,2 mln zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi 50,3 mln zł (Rok 1) oraz 109,5 mln zł (Rok 2).

11.3.3 Zużycie zasobów

W tabeli poniżej przedstawiono prognozy zużycia leku KEYTRUDA w scenariuszu nowym, tj. roczną liczbę pacjentów nowo włączonych do terapii pembrolizumabem, średniomiesięczną liczbę leczonych oraz prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań KEYTRUDA w pierwszych dwóch latach refundacji.

Tabela 34. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Prognoza zużycia pembrolizumabu we wnioskowanym programie	Rok 1	Rok 2
Liczba nowowłączonych pacjentów	■	■
Liczba pacjentów kontynuujących leczenie	■	■
Łączna liczba leczonych (nowi i kontynuujący)	■	■

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

Prognoza zużycia pembrolizumabu we wnioskowanym programie	Rok 1	Rok 2
Średniomiesięczna liczba leczonych	■	■
Liczba zrefundowanych opakowań KEYTRUDA 100 mg	■	■

Prognozowana w wariantcie maksymalnym liczba zrefundowanych opakowań produktu KEYTRUDA 100 mg wynosi kolejno ■ w pierwszych dwóch latach refundacji we wnioskowanym wskazaniu.

Liczba nowo włączonych pacjentów po objęciu refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu wyniesie kolejno ■ oraz ■ osób.

11.4 Wyniki analizy wrażliwości

11.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli (Tabela 35) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	■	■	■	■
AW 1: PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	■	■	■	■
AW 2: udział schematu CHT: 5-FU/CIS-100%	■	■	■	■
AW 3: udział schematu CHT: CAP/OXA-100%	■	■	■	■
AW 4: ograniczenie czasu leczenia CHT do 6 cykli	■	■	■	■
AW 5: spadek liczby zachorowań na raka żołądka	■	■	■	■
AW 6: wzrost liczby zachorowań na raka żołądka	■	■	■	■
AW 7: % z rakiem gruczołowym- min	■	■	■	■
AW 8: % z rakiem gruczołowym- max	■	■	■	■
AW 9: % otrzymujący leczenie systemowe – min	■	■	■	■
AW 10: % otrzymujący leczenie systemowe- max	■	■	■	■
AW 11: % z rakiem HER2-dodatnim- min	■	■	■	■

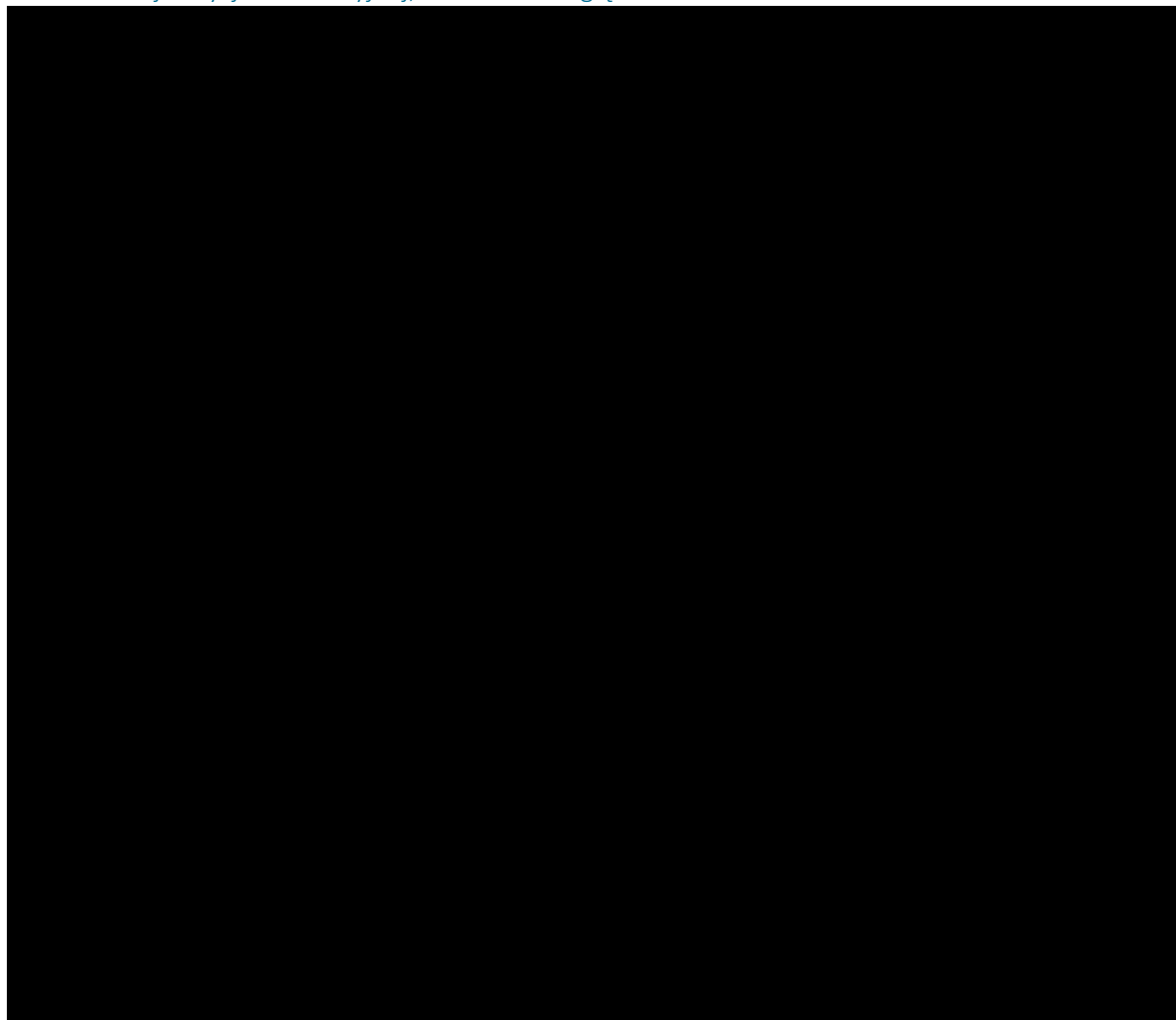
KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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 analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
AW 12: % z rakiem HER2-dodatnim- max				
AW 13: % z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 - min				
AW 14: % z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 - max				
AW 15: liczebność populacji na podstawie historycznego stosowania TRAS w programie B.58				
AW 16: krzywa czasu leczenia- model Weibulla				
AW 17: krzywa czasu leczenia- model wykładniczy				
AW 18: krzywa czasu leczenia- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza				
AW 19: uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia 1 linii				

Średnioroczną zmianę wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego w dwuletnim horyzoncie analizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości: średnioroczny wpływ na budżet w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej; wariant z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości (AW) potwierdza stabilność prognozy inkrementalnego wpływu na budżet. W każdym wariancie AW wprowadzenie refundacji produktu KEYTRUDA wiązało się ze wzrostem kosztów z perspektywy płatnika. Największy wpływ na wyniki miało oszacowanie liczebności populacji docelowej (średnioroczny wpływ na budżet w zakresie od [REDACTED] w AW 15 do [REDACTED] w AW 12). W szczególności, wzrost wydatków płatnika publicznego w wariancie 15, w którym wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie historycznej liczby leczonych trastuzumabem w programie lekowym B.58, był o ok. [REDACTED] niż w wariancie podstawowym.

11.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli (Tabela 36) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

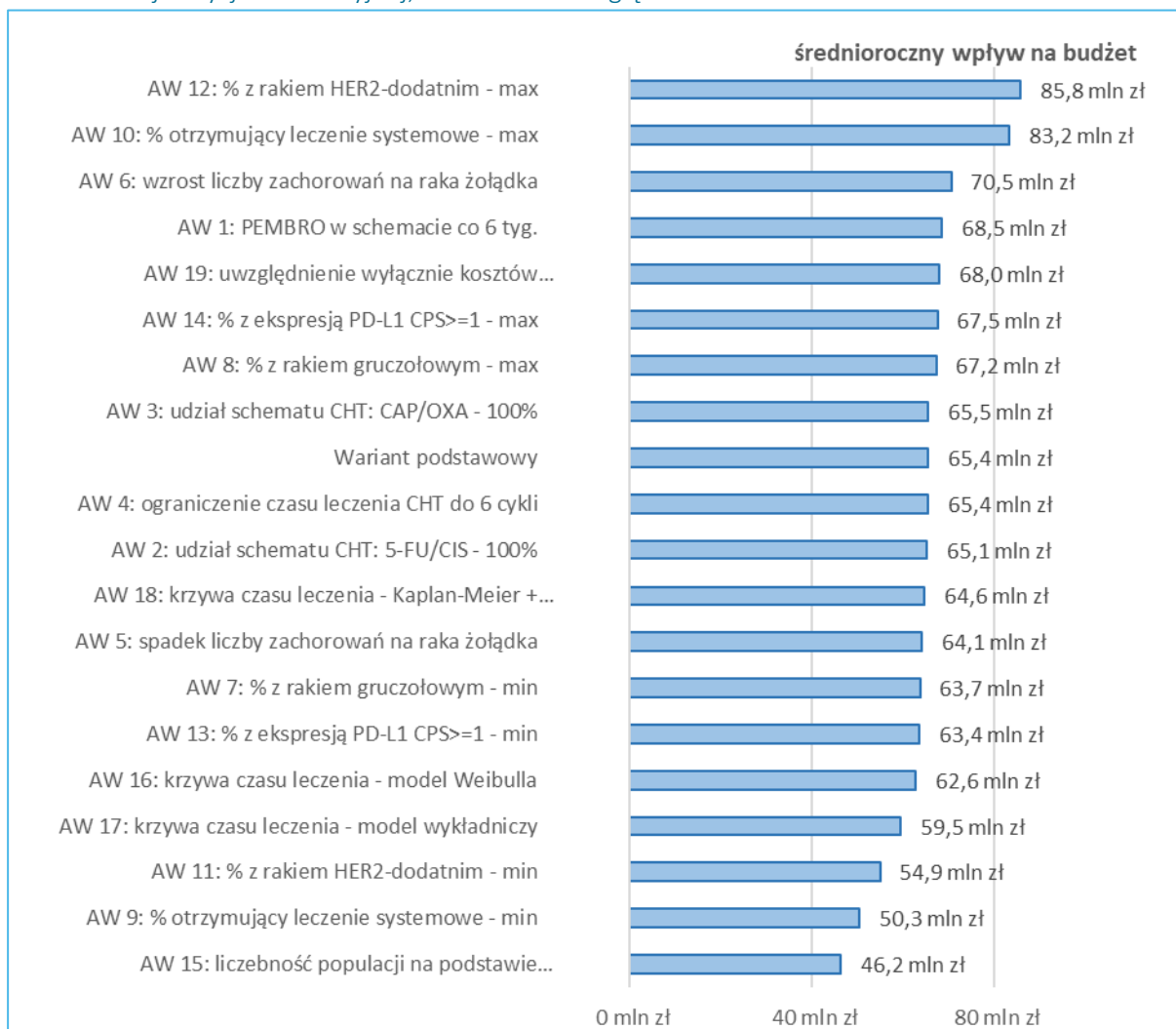
Wariant analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	40 718 903 zł	90 164 234 zł	41 931 678 zł	91 255 154 zł
AW 1: PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	43 365 213 zł	93 580 044 zł	44 539 414 zł	94 621 174 zł
AW 2: udział schematu CHT: 5-FU/CIS-100%	40 483 404 zł	89 686 201 zł	41 931 678 zł	91 255 154 zł
AW 3: udział schematu CHT: CAP/OXA-100%	40 759 275 zł	90 246 437 zł	41 931 678 zł	91 255 154 zł
AW 4: ograniczenie czasu leczenia CHT do 6 cykli	40 725 136 zł	90 129 628 zł	41 931 678 zł	91 255 154 zł
AW 5: spadek liczby zachorowań na raka żołądka	39 922 412 zł	88 198 273 zł	41 111 465 zł	89 261 830 zł
AW 6: wzrost liczby zachorowań na raka żołądka	43 643 210 zł	97 363 665 zł	44 943 083 zł	98 554 498 zł
AW 7: % z rakiem gruczołowym- min	39 618 392 zł	87 727 363 zł	40 798 390 zł	88 788 799 zł
AW 8: % z rakiem gruczołowym- max	41 819 414 zł	92 601 105 zł	43 064 967 zł	93 721 510 zł
AW 9: % otrzymujący leczenie systemowe – min	31 295 536 zł	69 297 988 zł	32 227 645 zł	70 136 442 zł
AW 10: % otrzymujący leczenie systemowe- max	51 767 682 zł	114 629 643 zł	53 309 535 zł	116 016 577 zł
AW 11: % z rakiem HER2-dodatnim- min	34 158 636 zł	75 637 774 zł	35 176 019 zł	76 552 935 zł
AW 12: % z rakiem HER2-dodatnim- max	53 387 007 zł	118 215 329 zł	54 977 090 zł	119 645 647 zł
AW 13: % z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 - min	39 454 901 zł	87 365 342 zł	40 630 029 zł	88 422 398 zł
AW 14: % z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 - max	41 982 906 zł	92 963 126 zł	43 233 328 zł	94 087 911 zł
AW 15: liczebność populacji na podstawie historycznego stosowania TRAS w programie B.58	28 775 015 zł	63 716 775 zł	29 632 052 zł	64 487 700 zł
AW 16: krzywa czasu leczenia- model Weibulla	40 746 966 zł	84 457 924 zł	41 850 936 zł	85 641 789 zł
AW 17: krzywa czasu leczenia- model wykładniczy	38 865 867 zł	80 176 300 zł	39 895 823 zł	81 712 144 zł
AW 18: krzywa czasu leczenia- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	40 884 353 zł	88 366 119 zł	42 091 870 zł	89 519 017 zł
AW 19: uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia 1 linii	42 617 144 zł	93 287 921 zł	41 931 678 zł	91 255 154 zł

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

Średnioroczną zmianę wydatków inkrementalnych względem wariantu podstawowego w dwuletnim horyzoncie analizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości: średnioroczny wpływ na budżet w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej; wariant bez uwzględnienia RSS.



Podobnie jak w wariantcie z uwzględnieniem RSS, największy wpływ na wyniki miało oszacowanie liczebności populacji docelowej (średnioroczny wpływ na budżet w zakresie od 46,2 mln zł w AW 15 do 85,8 mln zł w AW 12).

12 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami związanymi np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmianą zasad diagnostyki. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady funkcjonujące w obecnym programie lekowym „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, zdefiniowane w opisie wnioskowanego programu lekowego.

13 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego KEYTRUDA ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania leku KEYTRUDA ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Jednocześnie, z perspektywy społecznej, zapewnienie bardziej efektywnej terapii w miejsce obecnie stosowanego standardu leczenia (trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny) może wpłynąć na lepsze rokowanie chorych.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 37).

Tabela 37. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji leku KEYTRUDA.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Istotna korzyść dla wąskiej populacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody	Tak

Kryterium	Ocena
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

14 Dyskusja i ograniczenia

Analizę przeprowadzono w celu prognozy wydatków płatnika publicznego w sytuacji objęcia refundacją pembrolizumabu (produkt leczniczy: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. 4 ml), w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy obejmujący czas trwania pierwszej decyzji refundacyjnej dla leku KEYTRUDA w rozważanym wskazaniu. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że wprowadzenie wnioskowanej technologii spowoduje wzrost wydatków płatnika w stosunku do stanu istniejącego kolejno o [REDACTED] oraz [REDACTED] (średnio [REDACTED] rocznie) w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028), przy uwzględnieniu proponowanego RSS.

W oszacowaniu liczebności populacji docelowej, stanowiącą podstawę dalszych kalkulacji wpływu na budżet, wykorzystano – tam gdzie było to możliwe – dane polskie (Krajowy Rejestr Nowotworów, mapy potrzeb zdrowotnych), a także dane literaturowe odnalezione w ramach szybkiego przeglądu zasobów internetowych oraz badania włączone do analizy klinicznej.

W ramach oceny kosztów skorzystano z oszacowań wyznaczonych w modelu farmakoekonomicznym (AE KEYTRUDA 2025) do wyznaczenia kosztów miesięcznych dla technologii wnioskowanej (PEMBRO+TRAS+CHT) oraz technologii opcjonalnej (TRAS+CHT). W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty porównywanych interwencji, koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania po zakończeniu leczenia 1. linii, koszty dalszego aktywnego leczenia (2. linii) oraz koszty opieki terminalnej nad pacjentem.

Najważniejsze potencjalne ograniczenia analizy wpływu na budżet dotyczą poniższych kwestii:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością, co wynika z konieczności z uwzględnienia wielu – często współzależnych – kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu. Ze względu na złożoność wnioskowanego wskazania, bezpośrednie dane NFZ dotyczące liczebności populacji zgodnej z wnioskiem nie są jednak dostępne. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem będzie odsetek pacjentów testowanych w kierunku HER2 i PD-L1. Ze względu na fakt, że obecnie

dostępne są refundowane terapie pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ wymagające ww. badań (trastuzumab – HER2 i niwolumab – HER2 oraz PD-L1), zasadnym jest jednak założenie, że *testing rate* w rozważanej populacji będzie wysoki i względnie ustabilizowany w horyzoncie analizy, a wprowadzenie wnioskowanej technologii nie wpłynie istotnie na jego zwiększenie.

- Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkty KEYTRUDA oraz ich udział docelowy we wnioskowanym wskazaniu. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie *a priori* (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo skomplikowane ze względu na mnogość czynników mogących mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez KEYTRUDA po objęciu refundacją w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.
- Ze względu na wykorzystanie w analizie wpływu na budżet oszacowań miesięcznych kosztów z równoległe wykonanej analizy ekonomicznej, przedstawione w *AE KEYTRUDA 2025* ograniczenia modelu ekonomicznego wpływające na oszacowania kosztów (dotyczące rozkładu czasu leczenia pembrolizumabem), odnoszą się również do modelu wpływu na budżet.

15 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza wskazuje, że objęcie refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA, stosowanego w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na HER2-dodatniego, zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego, średnio o [REDACTED] rocznie (wariant podstawowy) w pierwszych dwóch latach od zakładanego wprowadzenia wnioskowanego wskazania do programu B.58.

Nie zidentyfikowano żadnych problemów etycznych ani społecznych związanych z finansowaniem tej technologii z budżetu publicznego. Wprowadzenie refundacji pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu nie będzie wiązało się z dodatkowymi wymaganiami organizacyjnymi w zakresie udzielania świadczeń zdrowotnych.

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 opartej na platynie i fluoropirymidynie w skojarzeniu z trastuzumabem, co w przypadku tej populacji chorych może być niewystarczające w kontekście poprawy rokowania i jakości życia. Jak wskazują pacjenci i klinicyści istnieje pilna potrzeba skuteczniejszych i łatwiej dostępnych terapii, które mogłyby wydłużać przeżycie, spowalniać progresję choroby, poprawiać jakość życia oraz ograniczać działania niepożądane w grupie chorych na zaawansowanego GC/GEJ z ekspresją HER2 i PD-L1. Badanie fazy 3 *KEYNOTE-811* wykazało, że dodanie pembrolizumabu do obecnego standardu leczenia w polskich warunkach, czyli trastuzumabu i chemioterapii zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, u chorych w I linii leczenia zaawansowanego HER2-dodatniego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego znacząco wydłużyło całkowity czas przeżycia (OS) oraz czas przeżycia bez progresji (PFS), szczególnie wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), a terapia wiązała się też z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i nie pogorszoną jakością życia. Objęcie refundacją wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojone potrzeby zdrowotne tej grupy pacjentów, oczekujących jak najbardziej skutecznego leczenia systemowego choroby zaawansowanej.

16 Załączniki

16.1 Miesięczne koszty technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych

Tabela 38. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (terapia PEMBRO+TRAS+CHT; wariant podstawowy).

Miesiąc	Koszty lekowe: PEMBRO		Koszty lekowe: TRAS	Koszty lekowe: CHT	Podanie leków	Diagnostyka i monitorowanie leczenia	Koszty stańców (PFS)	Koszty stańców (progresja)	Leczenie AEs	2. linia leczenia	Opieka terminalna	Koszty – łącznie	
	Z RSS	Bez RSS										Z RSS	Bez RSS
1		55 045 zł	1 924 zł	278 zł	1 672 zł	814 zł	110 zł	2 zł	615 zł	2 582 zł	115 zł		63 156 zł
2		25 310 zł	754 zł	128 zł	769 zł	374 zł	85 zł	7 zł	0 zł	1 517 zł	237 zł		29 181 zł
3		47 462 zł	1 415 zł	240 zł	1 442 zł	702 zł	102 zł	19 zł	0 zł	1 635 zł	414 zł		53 432 zł
4		22 316 zł	665 zł	113 zł	678 zł	330 zł	76 zł	26 zł	0 zł	1 188 zł	407 zł		25 799 zł
5		42 055 zł	1 253 zł	178 zł	1 278 zł	622 zł	72 zł	36 zł	0 zł	1 115 zł	461 zł		47 071 zł
6		19 811 zł	590 zł	135 zł	602 zł	293 zł	82 zł	59 zł	0 zł	1 316 zł	641 zł		23 530 zł
7		37 325 zł	1 113 zł	158 zł	1 134 zł	552 zł	60 zł	58 zł	0 zł	1 004 zł	554 zł		41 959 zł
8		17 558 zł	523 zł	120 zł	533 zł	260 zł	55 zł	66 zł	0 zł	969 zł	585 zł		20 668 zł
9		32 997 zł	983 zł	140 zł	1 002 zł	488 zł	63 zł	92 zł	0 zł	1 168 zł	764 zł		37 698 zł
10		15 470 zł	461 zł	105 zł	470 zł	229 zł	46 zł	79 zł	0 zł	906 zł	632 zł		18 397 zł
11		14 802 zł	441 zł	75 zł	450 zł	219 zł	42 zł	81 zł	0 zł	883 zł	644 zł		17 638 zł
12		27 648 zł	824 zł	140 zł	840 zł	409 zł	49 zł	103 zł	0 zł	1 075 zł	811 zł		31 900 zł
13		12 868 zł	384 zł	65 zł	391 zł	190 zł	36 zł	82 zł	0 zł	840 zł	643 zł		15 499 zł
14		23 872 zł	712 zł	101 zł	725 zł	353 zł	34 zł	81 zł	0 zł	824 zł	629 zł		27 330 zł
15		11 021 zł	328 zł	75 zł	335 zł	163 zł	40 zł	98 zł	0 zł	1 009 zł	757 zł		13 827 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 ≥ 1

Miesiąc	Koszty lekowe: PEMBRO		Koszty le- kowe: TRAS	Koszty le- kowe: CHT	Podanie le- ków	Diagnostyka i monitorowa- nie leczenia	Koszty sta- nów (PFS)	Koszty sta- nów (progre- sja)	Leczenie AEs	2. linia lecze- nia	Opieka ter- minalna	Koszty – łącznie	
	Z RSS	Bez RSS										Z RSS	Bez RSS
16	■	20 253 zł	604 zł	86 zł	615 zł	300 zł	30 zł	75 zł	0 zł	792 zł	577 zł	■	23 331 zł
17	■	9 246 zł	276 zł	63 zł	281 zł	137 zł	29 zł	72 zł	0 zł	779 zł	547 zł	■	11 430 zł
18	■	16 768 zł	500 zł	71 zł	509 zł	248 zł	34 zł	86 zł	0 zł	956 zł	639 zł	■	19 812 zł
19	■	7 536 zł	225 zł	51 zł	229 zł	111 zł	26 zł	65 zł	0 zł	751 zł	474 zł	■	9 469 zł
20	■	6 979 zł	208 zł	35 zł	212 zł	103 zł	25 zł	62 zł	0 zł	739 zł	440 zł	■	8 804 zł
21	■	12 317 zł	367 zł	62 zł	374 zł	182 zł	31 zł	74 zł	0 zł	904 zł	503 zł	■	14 815 zł
22	■	5 354 zł	160 zł	27 zł	163 zł	79 zł	24 zł	56 zł	0 zł	706 zł	367 zł	■	6 935 zł
23	■	9 146 zł	273 zł	46 zł	278 zł	135 zł	29 zł	67 zł	0 zł	856 zł	418 zł	■	11 247 zł
24	■	3 816 zł	114 zł	19 zł	116 zł	56 zł	22 zł	51 zł	0 zł	657 zł	306 zł	■	5 157 zł

Tabela 39. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (TRAS+CHT; wariant podstawowy).

Miesiąc	Koszty lekowe: TRAS	Koszty lekowe: CHT	Podanie leków	Diagnostyka i mo- nitorowanie le- czenia	Koszty stanów (PFS)	Koszty stanów (progresja)	Leczenie AEs	2. linia leczenia	Opieka termi- nalna	Koszty – łącznie
1	1 801 zł	277 zł	1 390 zł	639 zł	109 zł	2 zł	917 zł	3 875 zł	280 zł	9 290 zł
2	696 zł	125 zł	629 zł	289 zł	84 zł	8 zł	0 zł	3 138 zł	459 zł	5 428 zł
3	1 261 zł	227 zł	1 140 zł	524 zł	97 zł	25 zł	0 zł	3 554 zł	703 zł	7 530 zł
4	571 zł	103 zł	516 zł	237 zł	71 zł	34 zł	0 zł	2 574 zł	629 zł	4 735 zł
5	1 034 zł	158 zł	935 zł	430 zł	64 zł	47 zł	0 zł	2 357 zł	669 zł	5 695 zł
6	468 zł	112 zł	423 zł	195 zł	70 zł	77 zł	0 zł	2 669 zł	873 zł	4 888 zł
7	848 zł	130 zł	767 zł	353 zł	49 zł	74 zł	0 zł	1 934 zł	716 zł	4 871 zł

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

Miesiąc	Koszty lekowe: TRAS	Koszty lekowe: CHT	Podanie leków	Diagnostyka i monitorowanie leczenia	Koszty stanów (PFS)	Koszty stanów (progresja)	Leczenie AEs	2. linia leczenia	Opieka terminalna	Koszty – łącznie
8	384 zł	92 zł	347 zł	160 zł	44 zł	82 zł	0 zł	1 771 zł	724 zł	3 604 zł
9	696 zł	106 zł	629 zł	289 zł	48 zł	111 zł	0 zł	2 005 zł	906 zł	4 791 zł
10	315 zł	76 zł	285 zł	131 zł	34 zł	92 zł	0 zł	1 452 zł	719 zł	3 104 zł
11	295 zł	53 zł	267 zł	123 zł	31 zł	93 zł	0 zł	1 330 zł	706 zł	2 897 zł
12	534 zł	96 zł	483 zł	222 zł	35 zł	115 zł	0 zł	1 506 zł	852 zł	3 844 zł
13	242 zł	44 zł	219 zł	101 zł	26 zł	90 zł	0 zł	1 091 zł	650 zł	2 461 zł
14	438 zł	67 zł	396 zł	182 zł	24 zł	87 zł	0 zł	999 zł	617 zł	2 811 zł
15	198 zł	48 zł	179 zł	83 zł	28 zł	105 zł	0 zł	1 131 zł	722 zł	2 494 zł
16	359 zł	55 zł	325 zł	150 zł	21 zł	81 zł	0 zł	819 zł	537 zł	2 347 zł
17	163 zł	39 zł	147 zł	68 zł	20 zł	77 zł	0 zł	750 zł	500 zł	1 764 zł
18	295 zł	45 zł	267 zł	123 zł	23 zł	92 zł	0 zł	850 zł	575 zł	2 269 zł
19	133 zł	32 zł	121 zł	56 zł	18 zł	71 zł	0 zł	615 zł	421 zł	1 466 zł
20	125 zł	22 zł	113 zł	52 zł	17 zł	68 zł	0 zł	564 zł	389 zł	1 349 zł
21	226 zł	41 zł	205 zł	94 zł	20 zł	81 zł	0 zł	638 zł	445 zł	1 751 zł
22	102 zł	18 zł	93 zł	43 zł	16 zł	62 zł	0 zł	462 zł	328 zł	1 123 zł
23	186 zł	33 zł	168 zł	77 zł	19 zł	74 zł	0 zł	523 zł	377 zł	1 457 zł
24	84 zł	15 zł	76 zł	35 zł	14 zł	56 zł	0 zł	379 zł	279 zł	939 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 ≥ 1

16.2 Prognoza udziału rynkowego niwolumabu w programie pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5

Tabela 40. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla NIVO+CHT we wskazaniu 1L HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .

Kryterium	Odsetek	Liczebność (2025)	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka	-	4 916	Dane KRN
Stopień zaawansowania choroby w momencie diagnozy			
St. 1-2	17,1%	839	MPZ (Więckowska 2015)
St. 3	28,3%	1 393	
St. 4	54,6%	2 684	
Progresja do raka zaawansowanego			
ze st. 1-2 → st. 3	33,0%	277	NICE TA 997
st. 3 nieoperacyjny (wśród wszystkich st. 3)	57,9%	967	Cancer Research UK (2013-2021)
Rak zaawansowany (st. 3 nieoperacyjny + st. 4)	-	3 651	Na podstawie powyższych
w tym: gruczolakorak	92,5%	3 377	CADTH 2024
w tym: otrzymujący leczenie systemowe 1 linii	64,8%	2 189	Średnia z Le 2020, Zhang 2025, Luna 2024
w tym: potwierdzenie raka HER2-ujemnego	82,0%	1 795	Chua 2012
w tym: inne kryteria (np. ECOG 0-1)	81,3%	1 459	Le 2020
w tym: potwierdzenie ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1	80,1%	1 169	Średnia z KEYNOTE-859 i CheckMate 649 (Rha 2023, Janjigian 2021)
w tym: potwierdzenie ekspresji PD-L1 CPS ≥ 5	68,0%	795	Średnia z KEYNOTE-859 i CheckMate 649 (Rha 2023, Janjigian 2021)

Tabela 41. Liczba pacjentów włączanych na terapię niwolumabem w programie B.58 – łącznie i we wskazaniu 1. linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (ICD-10: C16).

miesiąc / rok	Skumulowana liczba leczonych, narastająco od 1. miesiąca		Liczba nowowłączonych do programu w danym miesiącu	
	Program B.58 – wszystkie wskazania	Program B.58 – GC/GEJ (ICD-10: C16)	Program B.58 – wszystkie wskazania	Program B.58 – GC/GEJ (ICD-10: C16)
11.2022	3	-	3	-
12.2022	14	-	11	-
01.2023	21	-	7	-

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

miesiąc / rok	Skumulowana liczba leczonych, narastająco od 1. miesiąca		Liczba nowowłączonych do programu w danym miesiącu	
	Program B.58 – wszystkie wskazania	Program B.58 – GC/GEJ (ICD-10: C16)	Program B.58 – wszystkie wskazania	Program B.58 – GC/GEJ (ICD-10: C16)
02.2023	26	-	5	-
03.2023	32	-	6	-
04.2023	42	-	10	-
05.2023	59	-	17	-
06.2023	70	-	11	-
07.2023	77	-	7	-
08.2023	88	-	11	-
09.2023	121	8	33	8
10.2023	177	31	56	23
11.2023	241	59	64	28
12.2023	291	83	50	24
01.2024	350	104	59	21
02.2024	422	131	72	27
03.2024	495	159	73	28
04.2024	558	194	63	35
05.2024	614	221	56	27
06.2024	669	250	55	29
07.2024	744	283	75	33
08.2024	808	314	64	31
09.2024	859	342	51	28
10.2024	936	376	77	34
11.2024	1 012	410	76	34
12.2024	1 076	447	64	37

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

Wykres 8. Prognoza miesięcznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie NIVO w programie B.58 we wskazaniu 1. linii leczenia HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .

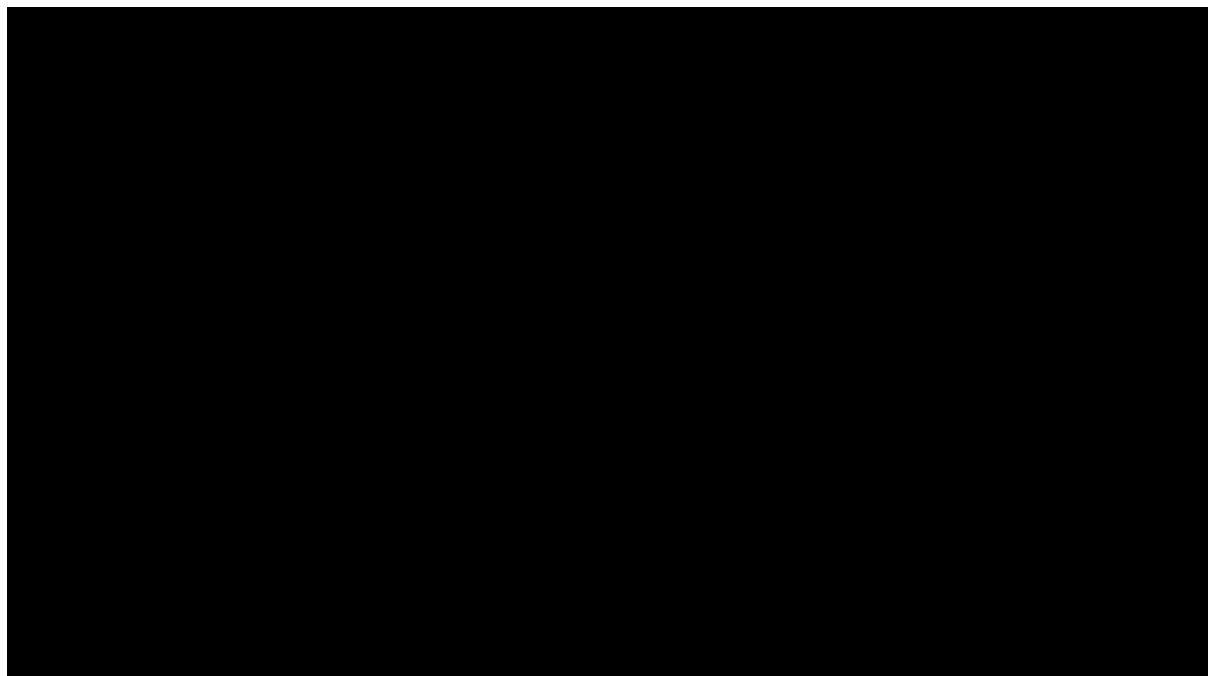


Tabela 42. Prognoza penetracji rynku przez NIVO+CHT w pierwszych 4 latach refundacji we wskazaniu 1L HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .

Rok refundacji NIVO	Liczebność populacji wg oszacowania epidemiologicznego	Liczba nowowłączonych – prognoza logarytmiczna	Liczba nowowłączonych – prognoza liniowa	Liczba nowowłączonych – prognoza podstawowa (średnia z liniowej i logarytmicznej)	Udział rynkowy NIVO (prognoza podstawowa) *
Rok 1	■	■	■	■	■
Rok 2	■	■	■	■	■
Rok 3	■	■	■	■	■
Rok 4	■	■	■	■	■

* iloraz liczby nowowłączanych na niwolumab (prognoza podstawowa) i liczebności populacji wg oszacowania epidemiologicznego.

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

16.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Udziały poszczególnych schematów technologii wnioskowanej (wariant podstawowy).....	14
Tabela 2. Dawkowanie leków stosowanych w ramach technologii wnioskowanej (PEMBRO+TRAS+CHT).	15
Tabela 3. Dawkowanie leków stosowanych w ramach technologii opcjonalnej (TRAS+CHT).....	16
Tabela 4. Udziały poszczególnych schematów technologii opcjonalnej (wariant podstawowy).	16
Tabela 5. Obecne warunki finansowania leku KEYTRUDA (MZ 17/06/2025).	20
Tabela 6. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku KEYTRUDA.....	21
Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) u osób dorosłych (wariant podstawowy).	24
Tabela 8. Struktura zaawansowania nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego (C16, C26) w momencie diagnozy; Polska, 2012 (dane KRN skorygowane o NFZ).	25
Tabela 9. Parametry epidemiologiczne związane z progresją GC/GEJ do stadium zaawansowanego.	26
Tabela 10. Odsetek pacjentów z zaawansowanym GC/GEJ, otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego.	26
Tabela 11. Odsetek pacjentów HER2-dodatnim GC/GEJ.....	27
Tabela 12. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.....	28
Tabela 13. Prognoza liczebności populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu analizy.....	29
Tabela 14. Liczba chorych aktualnie leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych (UR NFZ 6/2025/IV).....	32
Tabela 15. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy KEYTRUDA.	37
Tabela 16. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).....	40
Tabela 17. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	41
Tabela 18. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.	42
Tabela 19. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym w wariantach: minimalnym i maksymalnym.	43
Tabela 20. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.	44
Tabela 21. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariantcie podstawowym.	47
Tabela 22. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	48
Tabela 23. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.	50
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	52
Tabela 25. Szczegółowa struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z RSS.	53
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.	55
Tabela 27. Szczegółowa struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.	56

Tabela 28. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	58
Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.	59
Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.	60
Tabela 31. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant minimalny).	60
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.	61
Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.	62
Tabela 34. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).	62
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.	63
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.	66
Tabela 37. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji leku KEYTRUDA.	69
Tabela 38. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (terapia PEMBRO+TRAS+CHT; wariant podstawowy).	74
Tabela 39. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (TRAS+CHT; wariant podstawowy).	75
Tabela 40. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla NIVO+CHT we wskazaniu 1L HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .	77
Tabela 41. Liczba pacjentów włączanych na terapię niwolumabem w programie B.58 – łącznie i we wskazaniu 1. linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (ICD-10: C16).	77
Tabela 42. Prognoza penetracji rynku przez NIVO+CHT w pierwszych 4 latach refundacji we wskazaniu 1L HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .	79

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) w latach 2019-2022 u osób dorosłych (powyżej 15 r.ż.) w Polsce, wg raportów KRN.	24
Wykres 2. Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie trastuzumabem w programie B.58 w latach 2017-2022.	30
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	53
Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.	56
Wykres 5. Prognozowany przepływ leczonych pembrolizumabem.	58
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości: średnioroczny wpływ na budżet w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej; wariant z uwzględnieniem RSS.	65
Wykres 7. Wyniki analizy wrażliwości: średnioroczny wpływ na budżet w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej; wariant bez uwzględnienia RSS.	67
Wykres 8. Prognoza miesięcznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie NIVO w programie B.58 we wskazaniu 1. linii leczenia HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	79

Piśmiennictwo

- AE KEYTRUDA 2025** Aestimo s.c. KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Analiza ekonomiczna. Kraków, 2025.
- Ajani 2017** Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. (2017) Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 3:17-36.
- AKL KEYTRUDA 2025** Aestimo s.c. KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Analiza kliniczna. Kraków, 2025.
- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2025.
- AWA KEYTRUDA 2025** Wniosek o objęcie refundacją leku KEYTRUDA (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.16.2025
- AWA KEYTRUDA 2025a** Wniosek o objęcie refundacją leku KEYTRUDA (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.18.2025
- AWA Opdivo 2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.68.2022.
- BIA KEYTRUDA 2025a** HealthQuest Sp z z.o. Pembrolizumab (KEYTRUDA) w skojarzeniu z enfortumabem wedytyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2025. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/076/AW/BIA_KEYTRUDA_UC_czarne_bezp.pdf
- BIA KEYTRUDA 2025b** Aestimo s.c. KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2025.

- CADTH 2024** CADTH. Brand Name: KEYTRUDA. Therapeutic Area: Gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Project Number: PC0343-000. Canadian Journal of Health Technologies July 2024 Volume 4 Issue 7. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-9>
Data ostatniego dostępu: 23.07.2025 r.
- Cellini 2014** Cellini F, Morganti AG, Di Matteo FM, Mattiucci GC, Valentini V. (2014) Clinical management of gastroesophageal junction tumors: past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. Radiation Oncology 9(1):45.
- ChPL KEYTRUDA** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA.
- Chua 2012** Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. Int J Cancer. 2012 Jun 15;130(12):2845-56. doi: 10.1002/ijc.26292. Epub 2011 Nov 17. PMID: 21780108.
- Claassen 2018** Claassen YHM, Bastiaannet E, Hartgrink HH, Dikken JL, de Steur WO, Slingerland M, Verhoeven RHA, van Eycken E, de Schutter H, Lindblad M, Hedberg J, Johnson E, Hjortland GO, Jensen LS, Larsson HJ, Koessler T, Chevallay M, Allum WH, van de Velde CJH. International comparison of treatment strategy and survival in metastatic gastric cancer. BJS Open. 2018 Oct 9;3(1):56-61. doi: 10.1002/bjs5.103. PMID: 30734016; PMCID: PMC6354181.
- CR UK 2025** Cancer Research UK. Treatment Breakdown - Independent Treatments – Stomach cancer. Dostępne online pod adresem: <https://crukcanerintelligence.shinyapps.io/Treatment/>
Data ostatniego dostępu: 23.07.2025 r.
- DGL 28/07/2025** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do maja 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8810.html>
- Didkowska 2024** Didkowska JA, Barańska K, Miklewska MJ, Wojciechowska U. Cancer incidence and mortality in Poland in 2023. NOWOTWORY J Oncol 2024; 74: 75–93.
- Fong 2022** Fong C, Chau I. HER2 Inhibition in Gastric Cancer-Novel Therapeutic Approaches for an Established Target. Cancers (Basel). 2022 Aug 6;14(15):3824. doi: 10.3390/cancers14153824. PMID: 35954487; PMCID: PMC9367333.
- Gómez-Ulloa 2020** Gómez-Ulloa D, Amonkar M, Kothari S, Cheung WY, Chau I, Zalcberg JR, Lara Suriñach N, Falcone A. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and clinical outcomes of patients receiving second line therapy for advanced or metastatic gastric cancer. BMC Gastroenterol. 2020 May 5;20(1):133. doi: 10.1186/s12876-020-01232-z. PMID: 32370803; PMCID: PMC7201990.
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2023-2060. Warszawa 2023. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2023-2060,11,1.html>
- Hayase 2025** Kadowaki S, Otsuka T, Minashi K, Nishina S, Yabusaki H, Inagaki C, Nishina T, Yasui H, Matsuoka H, Machida N, Tsuda M, Nagashima F, Hosaka H, Matsubara J, Arai H, Ida S, Kimijima Y, Matsuda Y, Muto M, Muro K. An observational study of the effectiveness and safety of nivolumab plus chemotherapy for untreated advanced or recurrent gastric cancer in Japanese real-world settings: the G-KNIGHT study. Gastric Cancer. 2025 Jul 9. doi: 10.1007/s10120-025-01641-7. Epub ahead of print. PMID: 40632416.

- Janjigian 2021** Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- Janjigian 2023** 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; KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.
- Kim 2018** Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, Chu KM, Soucy G, Dos Santos LV, Monges G, Viale G, Brito MJ, Osborne S, Noé J, Du X. HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Results of the Large, Multinational HER-EAGLE Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018 Apr;26(4):239-245. doi: 10.1097/PAI.0000000000000423. PMID: 27490762.
- KRN 2025** Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2022. Dostęp on-line: <https://onkologia.org.pl/>
- Le 2020** Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, Maglinte GA, Abraham P, Patel D, Shangguan T, Chau I. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Mar;19(1):32-38.e3. doi: 10.1016/j.clcc.2019.09.001. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31813769.
- Lei 2017** Lei YY, Huang JY, Zhao QR, Jiang N, Xu HM, Wang ZN, Li HQ, Zhang SB, Sun Z. The clinicopathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol*. 2017 Mar 21;15(1):68. doi: 10.1186/s12957-017-1132-5. PMID: 28327158; PMCID: PMC5359900.
- Luna 2024** Luna J, Picker N, Wilke T, Lutz M, Hess J, Mörtl B, Xiong Y, Götze TO. Real-world evidence of treatment patterns and survival of metastatic gastric cancer patients in Germany. *BMC Cancer*. 2024 Apr 13;24(1):462. doi: 10.1186/s12885-024-12204-x. PMID: 38614966; PMCID: PMC11016202
- Manfredi 2023** Manfredi S, Dior M, Bouche O, Barbier E, Hautefeuille V, Guillet M, Turpin J, Bourgeois V, Helene DO, Desgrippes R, Audemar F, Molin Y, Locher C, Chatellier T, Lecomte T, Baize N, Lecaille C, Spaeth D, Goujon G, Lepage C, Tougeron D; Metestomac Investigators/Collaborators. Daily practices in chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: METESTOMAC French prospective cohort. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(5):5341-5351. doi: 10.1002/cam4.5354. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36394147; PMCID: PMC10028027.
- Milano 2019** Milano AF. 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973-2014:(SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med* 2019; 48(1):5-23.
- MZ 17/06/2025** 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.

MZ 24/10/2023	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.
NFZ 02/09/2024	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.
NFZ 03/03/2025	Raport refundacyjny z dnia 03-03-2025 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń – grudzień 2024 r.
NFZ 132/2024/DSOZ	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.
NFZ 54/2025/DSM	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.
NFZ 60/2025/DSOZ	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.
NFZ 71/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2025/DGL z dnia 04-08-2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
NFZ 72/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2025/DGL z dnia 04-08-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
NICE TA 997	NICE. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Technology appraisal guidance Reference number:TA997 Published: 29 August 2024. Resource impact template. https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/resources Data ostatniego dostępu: 23.07.2025 r.
Nishimuri 2024	Nishimuni M et al. Advancements and challenges in gastric cancer: epidemiology, biomarkers, and therapeutic strategies. Surgical and Experimental Pathology volume 7, Article number: 19 (2024)
Rha 2023	Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu KK, Fernández MG, Li J, Lowery MA, Çil T, Cruz FM, Qin S, Luo S, Pan H, Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS; KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: Lancet Oncol. 2024 Dec;25(12):e626. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00650-8.
Scheck 2024	Scheck MK, Hofheinz RD, Lorenzen S. HER2-Positive Gastric Cancer and Antibody Treatment: State of the Art and Future Developments. Cancers (Basel). 2024 Mar 29;16(7):1336. doi: 10.3390/cancers16071336. PMID: 38611014; PMCID: PMC11010911.

- Shankaran 2021** Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, Chau I. A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. *Adv Ther.* 2021 Jan;38(1):707-720. doi: 10.1007/s12325-020-01567-9. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33244736; PMCID: PMC7854438.
- Shitara 2009** Shitara K, Muro K, Matsuo K, Ura T, Takahari D, Yokota T, Sawaki A, Kawai H, Ito S, Munakata M, Sakata Y. Chemotherapy for patients with advanced gastric cancer with performance status 2. *Gastrointest Cancer Res.* 2009 Nov;3(6):220-4. PMID: 21151425; PMCID: PMC3000068.
- UR NFZ 6/2025/IV** Uchwała Rady NFZ nr 6/2025/IV z dnia 10.04.2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 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.
- Van Cutsem 2015** Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, Chong JL, López-Sánchez RI, Price T, Gladkov O, Stoss O, Hill J, Ng V, Lehle M, Thomas M, Kiermaier A, Rüschoff J. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer.* 2015 Jul;18(3):476-84. doi: 10.1007/s10120-014-0402-y. Epub 2014 Jul 20. PMID: 25038874; PMCID: PMC4511072.
- Więckowska 2015** Więckowska B (pod red. nauk.). Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. *Onkologia.* Tom 1. Warszawa 2015.
- Zhang 2025** Zhang J, Wang G, Xie X, Pan W, Dong Q, Zhang N, Dong J, Zhou L, Zhou C, Li J, Segall G, Zhang Y. Treatment patterns and outcomes in advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma in China. *Future Oncol.* 2025 Apr;21(10):1179-1188. doi: 10.1080/14796694.2025.2476930. Epub 2025 Mar 17. PMID: 40091795; PMCID: PMC11988209.