

Analiza Ekonomiczna

KEYTRUDA® (pembrolizumab)

w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny
w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego 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

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 29 sierpnia 2025 r.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Spis treści

Wykaz skrótów	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	16
1 Cel analizy	17
2 Problem decyzyjny	17
2.1 Populacja	17
2.2 Oceniana interwencja	19
2.3 Komparatory	22
2.4 Efekty zdrowotne	24
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją	26
4 Metodyka analizy ekonomicznej	30
4.1 Strategia analityczna	30
4.2 Technika analityczna	31
4.3 Perspektywa analizy	33
4.4 Horyzont czasowy	33
4.5 Długość cyklu modelu	34
4.6 Dyskontowanie	34
4.7 Struktura modelu ekonomicznego	35
5 Parametry kliniczne modelu	37
5.1 Charakterystyka początkowa kohorty modelu	38
5.1.1 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT – analiza użyteczności/efektywności kosztów)	38
5.1.2 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT – analiza minimalizacji kosztów)	39
5.2 Modelowanie przeżycia	39
5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)	41
5.2.1.1 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT – analiza użyteczności/efektywności kosztów)	41
5.2.1.2 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT – analiza minimalizacji kosztów)	51

5.2.2	Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	53
5.2.2.1	Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT – analiza użyteczności/efektywności kosztów)	53
5.2.2.2	Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT – analiza minimalizacji kosztów)	64
5.2.3	Krzywe czasu trwania leczenia (ToT)	66
5.2.3.1	Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT – analiza użyteczności/efektywności kosztów)	66
5.2.3.2	Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT – analiza minimalizacji kosztów)	71
5.3	Zdarzenia niepożądane (AEs)	74
6	Użyteczności stanów zdrowia	75
6.1	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	76
6.1.1	Cel	76
6.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	76
6.2	Użyteczności przyjęte w modelu ekonomicznym	80
6.2.1	Użyteczności stanów zdrowia	80
6.2.2	Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych st. ≥ 3	83
7	Parametry kosztowe	83
7.1	Koszty jednostkowe substancji czynnych	85
7.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia pierwszej linii	87
7.3	Koszty podania/wydania leków	89
7.4	Koszty diagnostyki i monitorowania	91
7.5	Koszty w stanach zdrowotnych (PFS, PD)	93
7.6	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	95
7.7	Koszty dalszego leczenia systemowego	96
7.8	Koszty opieki końca życia	100
8	Walidacja modelu	106
8.1	Walidacja wewnętrzna modelu	106
8.2	Walidacja konwergencji	106
8.3	Walidacja zewnętrzna	107
9	Zestawienie parametrów modelu	110
9.1	Analiza podstawowa	110

9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	116
9.2.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)	116
9.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	118
9.2.3	Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów	120
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	122
10	Wyniki analizy ekonomicznej	123
10.1	Analiza podstawowa użyteczności kosztów i efektywności kosztów (PEMBRO+CHT vs CHT) ..	124
10.1.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	124
10.1.2	Analiza inkrementalna użyteczności kosztów (CUA) i efektywności kosztów (CEA)	126
10.1.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	126
10.1.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	127
10.2	Analiza podstawowa minimalizacji kosztów (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT)	127
10.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	127
10.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	129
10.3	Analiza progowa (CUA/CMA) dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii	130
10.4	Analiza wrażliwości	131
10.4.1	Analiza wrażliwości użyteczności kosztów (PEMBRO+CHT vs CHT)	131
10.4.1.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)	131
10.4.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	136
10.4.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	140
10.4.2	Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT)	144
11	Ograniczenia analizy	147
12	Dyskusja	149
13	Wnioski końcowe	151
14	Załączniki	153
14.1	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	153
14.1.1	Metodyka	153
14.1.1.1	Cel	153
14.1.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	153
14.1.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych	153
14.1.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	154
14.1.3	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA	159

14.2	Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) – modele <i>spline</i> , dopasowane oddzielnie (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).....	162
14.2.1	Ramię pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (PEMBRO+CHT).....	162
14.2.1	Ramię chemioterapii dwulekowej (CHT)	167
14.3	Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (PFS) – modele <i>spline</i> , dopasowane oddzielnie (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)	172
14.3.1	Ramię pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (PEMBRO+CHT).....	172
14.3.2	Ramię chemioterapii dwulekowej (CHT)	177
14.4	Modelowanie czasu trwania leczenia (ToT).....	182
14.4.1	Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	182
14.4.1.1	Ramię pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (PEMBRO+CHT) ..	182
14.4.1.2	Ramię chemioterapii (CHT)	185
14.4.2	Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	187
14.4.2.1	Ramię pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (PEMBRO+CHT) ..	187
14.5	Tablice trwania życia.....	190
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	192
	Spis Tabel	193
	Spis Wykresów	197
	Piśmiennictwo.....	203

Wykaz skrótów

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

EQ-5D-5L	<i>EuroQol-5 Dimension-5 Levels</i>
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>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i.v.	Podanie dożylnie leku
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IHC	Immunohistochemia
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KM	Estymator Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LY	Lata życia
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>life-year gained</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	Niwolumab
OS	Całkowity czas przeżycia (z ang. <i>overall survival</i>),
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z ang. <i>one-way sensitivity analysis</i>)
p.o.	podanie doustne leku

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

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

Metodyka

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

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

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

Ocenianą interwencję stanowi immunoterapia pembrolizumabem (lek KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyn (schemat PEMBRO + CHT). W analizie podstawowej uwzględniono schematy dawkowania stosowane w badaniu rejestracyjnym dla produktu KEYTRUDA dla wnioskowanego wskazania (KEYNOTE-859), tj. pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie + CHT w jednym ze schematów: FP (fluorouracyl + cisplatyna) lub CAPOX (kapecytabina + oksaliplatyna).

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz statusem refundacyjnym leków w Polsce jako komparatory dla wnioskowanej technologii przyjęto:

- standardową chemioterapię zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (CHT), w całym zakresie wnioskowanych wskazań (ekspresja PD-L1 wg skali CPS ≥ 1).
- immunoterapię niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (schemat NIVO+CHT), w subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 , zgodnie

z zakresem obecnych wskazań refundacyjnych niwolumabu w programie B.58.

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

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej produktu KEYTRUDA (AKL KEYTRUDA 2025):

- ze względu na istotne różnice w skuteczności leczenia między wnioskowaną interwencją a samą chemioterapią, wykazane w ramach rejestracyjnego badania RCT III fazy KEYNOTE-859, analizę ekonomiczną dla porównania PEMBRO+CHT vs CHT przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA), w której miarę efektu zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo wykonano analizę efektywności kosztów (CEA) dla zyskanych lat życia (LYG).
- ze względu na zbliżoną efektywność kliniczną immunoterapii pembrolizumabem i niwolumabem (+ CHT), wykazaną w ramach porównania pośredniego, porównanie wnioskowanej interwencji (PEMBRO+CHT) z terapią NIVO+CHT przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA).

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

Głównym źródłem oszacowania kluczowych parametrów modelu, w szczególności skuteczności klinicznej (rozkład czasu przeżycia:

całkowitego - OS i wolnego od progresji – PFS), bezpieczeństwa, użyteczności stanów zdrowia, dalszych linii leczenia, było rejestracyjne badanie RCT III fazy KEYNOTE-859 (publikacja główna: Rha 2023), włączone do analizy klinicznej. W badaniu dokonano bezpośredniego (head-to-head) porównania wnioskowanej technologii (PEMBRO + CHT) i jednego z komparatorów (CHT), co pozwala na bardziej wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia w analizie farmakoekonomicznej. Do badania KEYNOTE-859 włączano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie, przy czym w modelu wykorzystano dane dla subpopulacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem (ekspresja PD-L1 CPS ≥ 1), stanowiącej ok. 80% łącznej populacji badania rejestracyjnego.

W modelu ekonomicznym nie uwzględniono wyników wcześniejszego badania RCT dla pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu, włączonego do analizy klinicznej – KEYNOTE-062. Oparcie się w całości na badaniu KEYNOTE-859 uznano za uzasadnione podejście, gdyż jest to badanie rejestracyjne, poprawnie zaprojektowane, o odpowiedniej mocy do wykazania różnic między porównywanymi interwencjami. Wykorzystanie w modelu wyników obu badań budziłoby ponadto zastrzeżenia natury metodologicznej – w szczególności, użycie wyników metaanalizy badań dla OS i PFS, wiązałoby się z koniecznością założenia stałego w czasie hazardu względnego, podczas gdy analiza danych przeżycia z badania KEYNOTE-859 wskazuje na niespełnienie warunku proporcjonalnych hazardów, w konsekwencji czego zasadnym było użycie bardziej elastycznych modeli sklepanych. Również łączenie danych z różnych badań (charakterystyki pacjentów, zużycia zasobów, konstruowanie łącznych krzywych przeżycia) zwiększałoby dodatkowo niepewność oszacowań parametrów modelu. Należy zaznaczyć, że

badanie KEYNOTE-062 nie miało mocy wystarczającej do statystycznego potwierdzenia przewagi PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w zakresie OS i PFS, niemniej jednak kierunek różnic pomiędzy grupami był spójny z wynikami większej próby KEYNOTE-859 (w którym wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w OS i PFS). Wyniki obydwu badań należy zatem uznać za zgodne przy ograniczeniach badania KEYNOTE-062 (niewystarczająca moc, możliwość crossover na immunoterapię w ramieniu komparatora), w związku z czym wykorzystanie wyłącznie danych z badania rejestracyjnego nie stanowi istotnego ograniczenia analizy.

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

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

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną

(jednokierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną AW użyteczności kosztów oraz scenariuszową AW minimalizacji kosztów.

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

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa	użyteczności i efektywności kosztów (CUA/CEA) – PEMBRO+CTH vs CHT, populacja PD-L1 CPS ≥1
---------------------------	--

Wariant z uwzględnieniem RSS

Średni całkowity koszt leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥1 u jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym oszacowano na [REDACTED] (487,8 tys. zł bez uwzględnienia

RSS) w ramieniu PEMBRO+CHT oraz 110,9 tys. zł w ramieniu CHT.

Średnia liczba zdyskontowanych lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wynosi odpowiednio 2,47 i 2,23 dla terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz 1,50 i 1,37 dla CHT, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

Zastosowanie terapii PEMBRO+CHT zamiast standardowej chemioterapii wiąże się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 0,86 QALY oraz 0,97 lat życia.

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora, wyniosła [REDACTED]

[REDACTED] względem samej chemioterapii w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań (ekspresja PD-L1 CPS ≥ 1).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED]

Wariant bez uwzględnienia RSS

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu KEYTRUDA, różnica kosztów między wnioskowaną technologią a komparatorem wzrasta do 376,9 tys. zł, a wartość wskaźnika ICUR wynosi 439 654 zł/QALY i przekracza wysokość obowiązującego progu opłacalności dla technologii lekowych w Polsce. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na 389 062 zł/LYG.

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

Analiza podstawowa minimalizacji kosztów (CMA) – PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT, populacja PD-L1 CPS ≥ 5

Wariant z uwzględnieniem RSS

W wariantcie podstawowym analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), Średni koszt terapii PEMBRO+CHT wynosi [REDACTED] [REDACTED] od kosztu leczenia strategią NIVO+CHT (302,3 tys. zł).

Wariant bez uwzględnienia RSS

Średni koszt terapii PEMBRO+CHT wynosi 534,1 tys. zł i jest o 231,9 tys. zł wyższy od kosztu leczenia strategią NIVO+CHT (302,3 tys. zł). Należy zaznaczyć, rozważany wariant uwzględnia oficjalną cenę pembrolizumabu (bez RSS) przy jednoczesnej efektywnej cenie niwolumabu (z RSS), zatem nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza progowa ceny leku KEYTRUDA

Progowe ceny zbytu netto opakowania jednostkowego leku KEYTRUDA w analizie podstawowej wynoszą [REDACTED] (CMA) i [REDACTED] (CUA), a progowe ceny hurtowe brutto – [REDACTED] (CMA) [REDACTED] (CUA), tj. są odpowiednio: [REDACTED] (CMA) i [REDACTED] (CUA)

od maksymalnej CHB w proponowanej w ramach instrumentu dzielenia ryzyka.

Analiza wrażliwości (AW)

Jednokierunkowa AW użyteczności kosztów, PEMBRO+CHT vs CHT

W analizie z uwzględnieniem RSS dla produktu KEYTRUDA, największą zmienność wyników uzyskano po modyfikacji początkowego wieku pacjentów (zmiana ICUR o [REDACTED] między wariantami min-max) oraz przy zmianie odsetka pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia (zmiana ICUR o [REDACTED] między wariantami min-max). Sumaryczny wpływ pozostałych parametrów na ICUR był bardziej umiarkowany [REDACTED]

Scenariuszowa AW użyteczności kosztów, PEMBRO+CHT vs CHT

W większości scenariuszy analizy z uwzględnieniem RSS, wnioskowana technologia [REDACTED] przy obowiązującym progu opłacalności (217 641 zł/QALY). Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: z 10-letnim horyzontem analizy [REDACTED]), alternatywną krzywą OS dla wnioskowanej technologii [REDACTED] oraz przy założeniu zanikania skuteczności leku w czasie [REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) użyteczności kosztów, PEMBRO+CHT vs CHT

Wartość ICUR uzyskana dla uśrednionych wyników analizy probabilistycznej nie odbiegała znacząco od analizy podstawowej (różnica <1%).

Prawdopodobieństwo, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest strategią efektywną kosztowo względem samej chemioterapii, przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł), wynosi [REDACTED] (wariant z uwzględnieniem RSS) i 2,6% (wariant bez uwzględnienia RSS).

Scenariuszowa AW minimalizacji kosztów, PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT

W każdym z testowanych scenariuszy, koszty PEMBRO+CHT i NIVO+CHT pozostawały względnie zbliżone (różnica [REDACTED]). Największy wzrost [REDACTED]) zaobserwowano w scenariuszach z alternatywnymi krzywymi czasu leczenia. Schematy dawkowania PEMBRO (co 3 lub 6 tygodni) i NIVO (co 2 lub 3 tyg.) miały umiarkowany wpływ na wyniki, przy czym różnica kosztów była mniejsza przy założeniu stosowania niwolumabu w rytmie 2-tygodniowym.

Wnioski końcowe

Zastosowanie pembrolizumabu (KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , [REDACTED] względem standardowej chemioterapii opartej o pochodne platyny i fluoropirymidyny. Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora wynosi [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY.

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , w której obecnie w ramach programu lekowego B.58 refundowana jest immunoterapia z zastosowaniem niwolumabu, koszty [REDAKTOWANO] przy czym największy wpływ na różnicę kosztów miała krzywa czasu leczenia pembrolizumabem oraz schemat dawkowania niwolumabu.

Pomimo postępu w leczeniu dzięki zastosowaniu immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu nowotworów, w Polsce taka opcja terapeutyczna (skojarzenie niwolumabu z chemioterapią standardową) jest udostępniana jedynie pacjentom bez ekspresji HER2, z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 . Szacuje się, że taki poziom ekspresji PD-L1 stwierdzany jest jedynie u około 60% chorych, podczas gdy CPS ≥ 1 stwierdzana jest u aż około 80%. U pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , ale poniżej 5, obecny standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii opartej na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, 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 brakiem ekspresji HER2 i ekspresją PD-L1. Badanie fazy 3 KEYNOTE-859 wykazało, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii u chorych na zaawansowanego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego znacząco wydłużyło całkowity czas przeżycia (OS) oraz czas przeżycia bez progresji (PFS), 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. Dodanie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii będzie zatem prowadzić do szerokiego zakresu korzyści zdrowotnych dla pacjentów, zapewniając dostęp do skuteczniejszego i bezpieczniejszego postępowania terapeutycznego, co pokrywa się równocześnie z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenia przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

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

2 Problem decyzyjny

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

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

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

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy na HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 .

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

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

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka 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) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji 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 Leczniczego (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.

Populacja kwalifikująca się do wnioskowanego programu lekowego zawiera się w całkowitej populacji badania rejestracyjnego *KEYNOTE-859* (publikacja główna: *Rha 2023*) – randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej III fazy, oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w 1. linii leczenia chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Do badania *KEYNOTE-859* włączano pacjentów w wieku 18 lat lub starszych z potwierdzonym histopatologicznie lub cytologicznie, miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ, którzy nie byli wcześniej poddani leczeniu systemowemu, ze stwierdzoną chorobą mierzalną według RECIST 1.1 (ocena badacza) oraz stanem sprawności równym 0 lub 1 wg ECOG wraz z odpowiednią funkcją narządów. Do udziału w badaniu dopuszczano zarówno pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej, jak i chorych niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie. Wymagano jednak, aby status ekspresji PD-L1 był znany (pozytywny lub negatywny, co wykorzystywano na etapie stratyfikacji randomizacji). Na podstawie wyników badania *KEYNOTE-859*, produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny zarejestrowano do stosowania 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 (*ChPL KEYTRUDA*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi **immunoterapia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyn** (dalej zapisywane jako schemat PEMBRO+CHT).

Produkt leczniczy KEYTRUDA (pembrolizumab) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza. Produkt leczniczy KEYTRUDA występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

dożylniej. Jedna fiołka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu. Każdy mililitr koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu. Zgodnie z ChPL oraz opisem wnioskowanego programu lekowego, zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego KEYTRUDA. Należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie produktu leczniczego KEYTRUDA w celu opanowania działań niepożądanych (*ChPL KEYTRUDA*). Zgodnie z opisem wnioskowanego programu, leczenie pembrolizumabem trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, obejmującymi: progresję choroby, w ocenie zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; istotne pogorszenie jakości życia; wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności; wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą; wystąpienie chorób lub stanów uniemożliwiających dalsze prowadzenie leczenia; pogorszenie stanu sprawności do stopnia 2-4 według skali ECOG; okres ciąży lub karmienia piersią; brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.

W rejestracyjnym badaniu RCT *KEYNOTE-859* (publikacja główna: *Rha 2023*; opis badania zob. *AKL KEYTRUDA 2025*), pembrolizumab stosowano w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową, zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyn (w jednym z dwóch schematów: cisplatyna i 5-fluorouracyl [schemat FP] lub oksaliplatyna i kapecytabina [schemat CAPOX]), w następującym schemacie dawkowania:

- pembrolizumab w dawce 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie,
- chemioterapia w schemacie FP (cisplatyna w podaniu dożylnym 80 mg/m² w 1. dniu 3-tygodniowego cyklu + 5-fluorouracyl 800 mg/m²/dzień podawany w dniach od 1 do 5 każdego 3-tygodniowego cyklu) lub w schemacie CAPOX (oksaliplatyna 130 mg/m² podawana w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu + kapecytabina 1000 mg/m² w postaci doustnych kapsułek przyjmowanych dwa razy dziennie w dniach 1-14 każdego 3-tygodniowego cyklu).

Schematy dawkowania PEMBRO+CHT w badaniu *KEYNOTE-859* były zgodne z określonymi w opisie wnioskowanego programu lekowego, stąd uwzględniono je w analizie podstawowej. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne schematy chemioterapii przyjęto zgodnie z częstością stosowania wyszczególnionych substancji czynnych w ramieniu interwencji w subpopulacji badania *KEYNOTE-859* z ekspresją

PD-L1 w tkance nowotworowej [CPS ≥ 1]), tj. odpowiednio: 85,44% (CAPOX) oraz 14,56% (FP); zob. Tabela 1.

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

Schemat leczenia	% pacjentów
PEMBRO (200 mg co 3 tyg.) + CAPOX	85,44%
PEMBRO (200 mg co 3 tyg.) + FP	14,56%

W badaniu *KEYNOTE-859*, pembrolizumab i chemioterapię stosowano maksymalnie przez 35 cykli (około 2 lat; *Rha 2023*). Ponieważ jednak we wnioskowanym programie lekowym nie określono maksymalnego czasu leczenia wnioskowaną technologią, w analizie nie uwzględniano ograniczenia czasu stosowania produktu KEYTRUDA. W analizie podstawowej nie ograniczono również maksymalnego czasu stosowania chemioterapii (w badaniu *KEYNOTE-859* możliwe było odstawienie pochodnych platyny (cisplatyny i oksaliplatyny) po 6 cyklach, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi; czas stosowania pochodnych fluoropirymidyny nie był dodatkowo ograniczony).

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

Tabela 2. Dawkowanie leków stosowanych w ramieniu komparatora (PEMBRO+ 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)
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 chemioterapii przez okres maksymalnie 6 cykli.

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

2.3 Komparatory

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

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

W warunkach polskich finansowaniem objęta jest rekomendowana wytycznymi klinicznymi chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) i platyny (cisplatyna, oksaliplatyna). Schemat ten należy uznać za postępowanie standardowe dla populacji chorych bez ekspresji HER2 (bez względu na status ekspresji PD-L1), do którego dodany zostanie pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1), co powoduje, że **chemioterapia standardowa zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (CHT)** stanowi potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii w całym zakresie wnioskowanych wskazań (**ekspresja PD-L1 wg skali CPS ≥ 1**).

W części wnioskowanego wskazania (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5), standardem leczenia jest refundowana w ramach programu lekowego B.58 **immunoterapia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie wg schematu CAPOX lub FOLFOX)**. Ze względu na fakt, że pembrolizumab i niwolumab należą do wspólnej klasy inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego PD-1, a kryteria włączenia do programu lekowego są (poza zakresem wartości CPS) bardzo zbliżone dla obu immunoterapii, schemat **NIVO+CHT** należy traktować jako **główny komparator**, który będzie zastępowany przez wnioskowaną technologię w **subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5** .

Schematy dawkowania niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią (według schematów CAPOX lub FOLFOX) zaczerpnięto z badania RCT III fazy *CheckMate 649*, oceniającego efektywność kliniczną niwolumabu skojarzonego z CHT w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (publikacja główna: *Janjigian 2021*). Schematy dawkowania substancji czynnych dla drugiej technologii wnioskowanej (CHT) przyjęto zgodnie ze schematami stosowanymi w ramieniu kontrolnym badania rejestracyjnego *KEYNOTE-859* (zob. Tabela 3).

Tabela 3. Dawkowanie leków stosowanych w ramach komparatorów (CHT; NIVO+CHT).

Substancja czynna		Schemat podania
CHT (cały zakres wnioskowanych wskazań)		
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
NIVO+CHT (podgrupa z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥5)		
niwolumab		360 mg co 3 tygodnie lub 240 mg co 2 tygodnie, w podaniu dożylnym
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
FOLFOX	5-fluorouracyl	400 mg/m ² w bolusie dożylnym w 1. dniu, następnie 1200 mg/m ² w dniach 1.-2., co 2 tygodnie
	Leukoworyna	400 mg/m ² podawana dożylnie w 1. dniu dwutygodniowego cyklu
	Oksaliplatyna	85 mg/m ² podawana dożylnie w 1. dniu dwutygodniowego cyklu

Podobnie jak dla technologii wnioskowanej (por. Rozdział 2.2), udziały poszczególnych schematów chemioterapii w wariancie podstawowym przyjęto zgodnie z badaniem *KEYNOTE-859*, tj. odpowiednio: 14,4% chorych stosujących FP oraz 85,6% stosujących schemat CAPOX, natomiast udziały schematów CAPOX i FOLFOX dla skojarzenia z niwolumabem zaczerpnięto z danych dla podgrupy z ekspresją PD-L1 CPS ≥5 badania rejestracyjnego *CheckMate 649*; zob. Tabela 4. Udział niwolumabu w schematach 240 mg co 2 tyg. oraz 360 mg co 3 tyg. wynosi odpowiednio 51% i 49%, tj. zgodnie z przyjętym odsetkiem stosowania chemioterapii w rytmie 2-tygodniowym (FOLFOX) i 3-tygodniowym (CAPOX).

Tabela 4. Udziały poszczególnych schematów stosowanych w ramach komparatorów (wariant podstawowy).

Schemat leczenia	Schemat CHT	% pacjentów	Źródło
CHT	FP	14,42%	<i>KEYNOTE-859</i> , podgrupa CPS ≥1
	CAPOX	85,58%	
NIVO+CHT *	FOLFOX	51%	<i>CheckMate 649</i> , podgrupa CPS ≥5 (<i>Janjigian 2021</i>)
	CAPOX	49%	

* niwolumab w dawce 240 mg co 2 tyg. w skojarzeniu z FOLFOX oraz 360 mg co 3 tyg. w skojarzeniu z CAPOX

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty z zastosowaniem jednakowego schematu chemioterapii (FP lub CAPOX dla strategii CHT i FOLFOX lub CAPOX dla strategii NIVO+CHT) u wszystkich leczonych.

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

2.4 Efekty zdrowotne

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

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

Dane dotyczące przeżycia (OS i PFS) oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (PEMBRO+CHT) i chemioterapii (CHT) pochodziły z porównania *head-to-head* przeprowadzonego w rejestracyjnym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy KEYNOTE-859 (publikacja główna: *Rha 2023*), w szczególności:

- dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii zaczerpnięto z ramienia stosującego terapię PEMBRO+CHT w badaniu KEYNOTE-859 (subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 ; n=618),
- dane dotyczące skuteczności leczenia standardowego (CHT) zaczerpnięto z ramienia kontrolnego (chemioterapia jednolekowa) w badaniu KEYNOTE-859 (subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 ; n=617).

Badanie KEYNOTE-859 (publikacja główna: *Rha 2023*; zaplanowana 1 analiza *interim* oraz analiza końcowa; data odcięcia danych 1. analizy *interim*: 3 października 2022 r. [*Rha 2023*], analiza końcowa nie została jeszcze opublikowana). było randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbą kliniczną III fazy z kontrolą placebo, oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych

pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Próba *KEYNOTE-859* obejmowała kohortę pacjentów z wcześniej nieleczonym HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakowym rakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego, bez względu na poziom ekspresji PD-L1 (populacja ITT), oraz z wyszczególnieniem subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 oraz PD-L1 CPS ≥ 10 . Badanie przeprowadzono w 207 ośrodkach leczniczych zlokalizowanych w 33 krajach Europy, Ameryki Północnej i Południowej, Azji oraz Australii i Oceanii (w tym w Polsce). W okresie od 8 listopada 2018 r. do 11 czerwca 2021 r. do badania zrekrutowano 1 579 pacjentów, spełniających przyjęte przez autorów kryteria włączenia, przy czym w wyniku przeprowadzonej randomizacji 790 osób włączono do grupy interwencji (PEMBRO+CHT), a 789 chorych przypisano do grupy kontrolnej (CHT).

W modelu ekonomicznym nie uwzględniono wyników wcześniejszego badania RCT dla pembrolizumabu w rozważanym wskazaniu, włączonego do analizy klinicznej – *KEYNOTE-062* (główna publikacja *Wainberg 2022*). Oparcie się w całości na badaniu *KEYNOTE-859* uznano za uzasadnione podejście, gdyż jest to badanie rejestracyjne, poprawnie zaprojektowane, o odpowiedniej mocy do wykazania różnic między porównywanymi interwencjami. Wykorzystanie w modelu wyników obu badań *KEYNOTE-859* i *KEYNOTE-062* budziłoby ponadto zastrzeżenia natury metodologicznej – w szczególności, użycie wyników metaanalizy badań dla OS i PFS, wiązałoby się z koniecznością założenia stałego w czasie hazardu względnego, podczas gdy analiza danych przeżycia z badania *KEYNOTE-859* wskazuje na niespełnienie warunku proporcjonalnych hazardów, w konsekwencji czego zasadnym było użycie bardziej elastycznych modeli sklepanych (por. Rozdziały 5.2.1, 5.2.2). Również łączenie danych z różnych badań (charakterystyki pacjentów, zużycia zasobów, konstruowanie łącznych krzywych przeżycia) zwiększałoby dodatkowo niepewność oszacowań parametrów modelu. Należy zaznaczyć, że ze względu na umiarkowaną – znacznie niższą niż w *KEYNOTE-859* – liczebność próby, badanie *KEYNOTE-062* nie miało mocy wystarczającej do statystycznego potwierdzenia przewagi PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w zakresie OS i PFS, niemniej jednak kierunek różnic pomiędzy grupami był spójny z wynikami większej próby *KEYNOTE-859* (w którym wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBRO+CTH nad PBO+CTH w OS i PFS), a przeprowadzone w ramach metaanalizy testy nie wykazały istotnej heterogeniczności statystycznej wyników OS i PFS pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy; wobec tego za uzasadniony można uznać wniosek o zgodności wyników badania *KEYNOTE-062* z wynikami badania *KEYNOTE-859*, przy ograniczonej mocy statystycznej pierwszego z wymienionych (AKL *KEYTRUDA 2025*). Podsumowując, wyniki obydwu badań

są zgodne przy ograniczeniach badania KEYNOTE-062, w związku z czym wykorzystanie wyłącznie danych z badania rejestracyjnego nie stanowi istotnego ograniczenia analizy.

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

W niniejszej analizie nie dokonano porównania efektów zdrowotnych z leczeniem niwolumabem skojarzonym z chemioterapią, dla którego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, z uwagi na charakter takiej analizy (uzasadnienie w Rozdziale 4.2). Dowody na równoważną efektywność kliniczną pembrolizumab i niwolumabu, oparte na porównaniu pośrednim, przedstawiono szczegółowo w analizie klinicznej (AKL 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 okołoperacyjne 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 okołoperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu,
 - leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC);
 - „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)” w ramach leczenia adjuwantowego chorych na raka nerki;
 - „B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi” (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), we wskazaniu leczenia płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani:
 - ekspresja CPS ≥ 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-ujemnego 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]

_____ 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).

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

1) wnioskowana cena zbytu netto:

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

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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

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 wariacie analize z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka uwzględniono cenę efektywną (), a w wariacie bez uwzględnienia RSS – wysokość limitu finansowania.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

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

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

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

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

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

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023).

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

4.2 Technika analityczna

PEMBRO+CHT vs CHT

Mając na uwadze wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między wnioskowaną interwencją a chemioterapią, wykazane w randomizowanym badaniu III fazy KEYNOTE-859 (zob. AKL KEYTRUDA 2025), zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), analizę przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

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

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,

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

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania produktu leczniczego KEYTRUDA, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progami kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2023*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 217 641 zł (*AOTMiT 2024*).

W badaniu rejestracyjnym *KEYNOTE-859*, w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 6,9 (95% CI: 6,0; 7,2) miesiąca w ramieniu ocenianej interwencji oraz 5,6 (95% CI: 5,4; 5,7) w ramieniu komparatora (wartość hazardu względnego wyniosła 0,73 [95% CI: 0,64; 0,83]). Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła odpowiednio 13,0 (95% CI: 11,6; 14,2) miesiąca w ramieniu ocenianej interwencji oraz 11,4 (95% CI: 10,5; 12,0) w ramieniu komparatora (HR = 0,75 [95% CI: 0,66; 0,85]; *Rha 2024*). Różnice były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji, co oznacza, że analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne, dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu. Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, stąd w analizie nie przeprowadzono kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 24/10/2023).

PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT

W przeprowadzonym systematycznym wyszukiwaniu w ramach analizy klinicznej *AKL KEYTRUDA 2025* nie odnaleziono badań z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią i niwolumabem skojarzonym z chemioterapią (wskazany jako komparator w subpopulacji chorych na zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJ z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5).

Z uwagi na brak badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję (PEMBRO+CHT) z terapią NIVO+CHT, w ramach analizy klinicznej (AKL KEYTRUDA 2025) przeprowadzono porównanie pośrednie na podstawie rejestracyjnych badań RCT, odpowiednio KEYNOTE-859 i Checkmate 649. Wyniki przeprowadzonej analizy MAIC (z ang. *matching-adjusted indirect comparisons*) nie wykazały istotnych różnic w efektywności klinicznej w leczeniu chorych w ramach wnioskowanego wskazania. Znaczna większość uzyskanych wyników wskazywała na podobną skuteczność, podobny wpływ na jakość życia oraz podobne bezpieczeństwo obu terapii. Szczegółowy opis wyników analizy przedstawiono w AKL KEYTRUDA 2025.

Wobec powyższego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) porównanie wnioskowanej interwencji (PEMBRO+CHT) z terapią NIVO+CHT przeprowadzono w ramach **analizy minimalizacji kosztów**.

4.3 Perspektywa analizy

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

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

4.4 Horyzont czasowy

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

W badaniu KEYNOTE-859 średni wiek pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym GC lub GEJ w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1) wynosił

60,1 lat (*CEM KEYTRUDA 2025*, raport niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę). Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto horyzont czasowy równy **30 lat** uznając, że odpowiada on **dożywnotniemu horyzontowi czasowemu**. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną długość horyzontu czasowego (10 lat, 20 lat).

Horyzont dożywnotni przyjęto zarówno dla analizy kosztów użyteczności (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT) jak i analizy minimalizacji kosztów (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT).

W przypadku CMA, wytyczne AOTMiT dopuszczają przyjęcie horyzontu o jednostkowej długości (np. 1 rok), w sytuacji gdy koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie (*AOTMiT 2016*). Ze względu na jednak na fakt, że maksymalny czas trwania terapii pembrolizumabem we wnioskowanym programie nie jest określony, a leczenie niwolumabem w obowiązującym programie B.58 może być kontynuowane maksymalnie przez 24 miesiące, powyższy warunek nie jest spełniony, co uzasadnia przyjęcie w analizie horyzontu dożywnotniego.

4.5 Długość cyklu modelu

Kalkulacje kosztów terapii przeprowadzono w cyklach o długości 1 tygodnia, z uwzględnieniem korekty połowy cyklu. Ze względu na różny rytm stosowania poszczególnych substancji czynnych wchodzących w skład schematów PEMBRO+ CHT (co 3-6 tyg.), CHT (co 3 tyg.) i NIVO+CHT (co 2-3 tyg.), przyjęty cykl obliczeniowy umożliwił precyzyjną kalkulację kosztów nabycia i podania leków.

W modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku bądź końcu danego cyklu.

4.6 Dyskontowanie

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

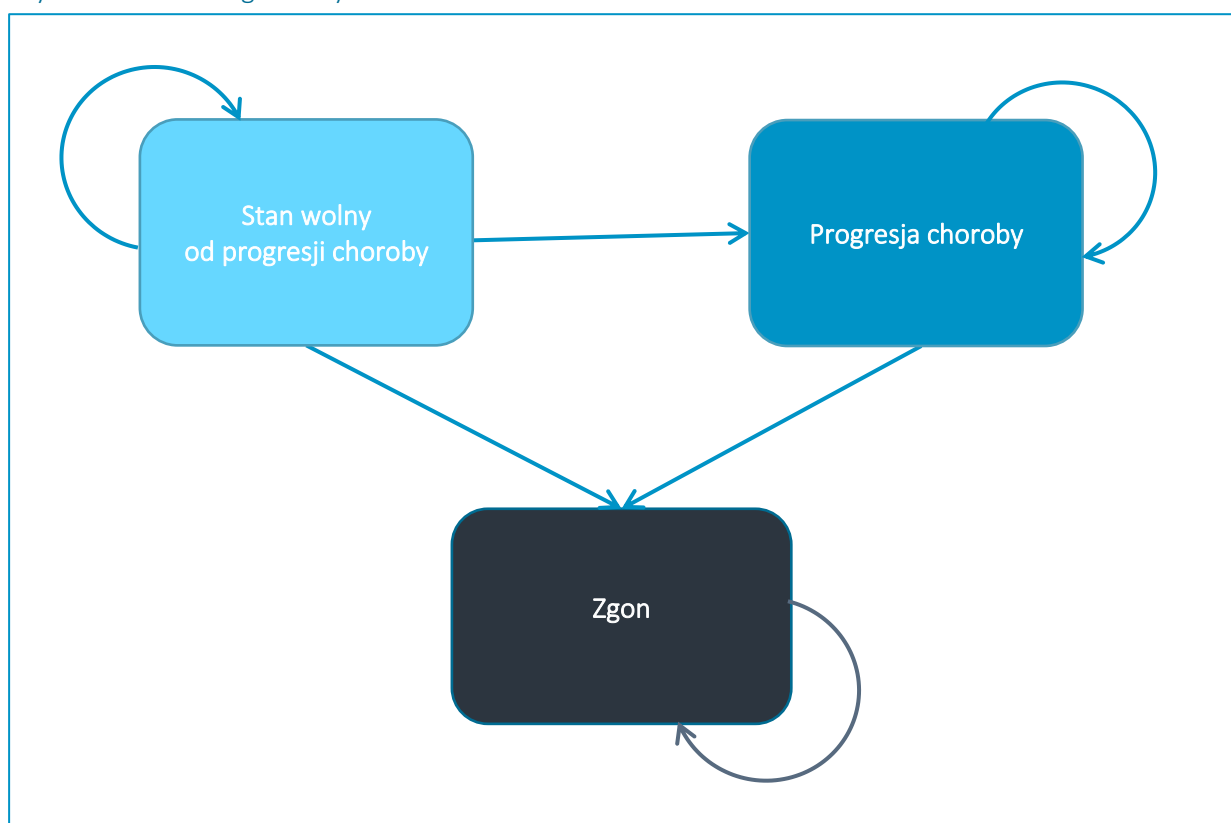
4.7 Struktura modelu ekonomicznego

W ramach adaptacji do warunków polskich wykorzystano model farmakoekonomiczny skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application* (VBA). Wersja elektroniczna modelu zaadaptowanego do warunków polskich została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich dołączono również moduł pozwalający na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla porównania PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 . Parametry analizy minimalizacji kosztów omówiono równolegle z parametrami modelu CUA/CEA, przedstawiając oddzielnie oszacowania specyficzne dla populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 5 . Rozdział 6 dotyczący użyteczności stanów zdrowia odnosi się wyłącznie do analizy użyteczności kosztów.

Strukturę wykorzystanego modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.



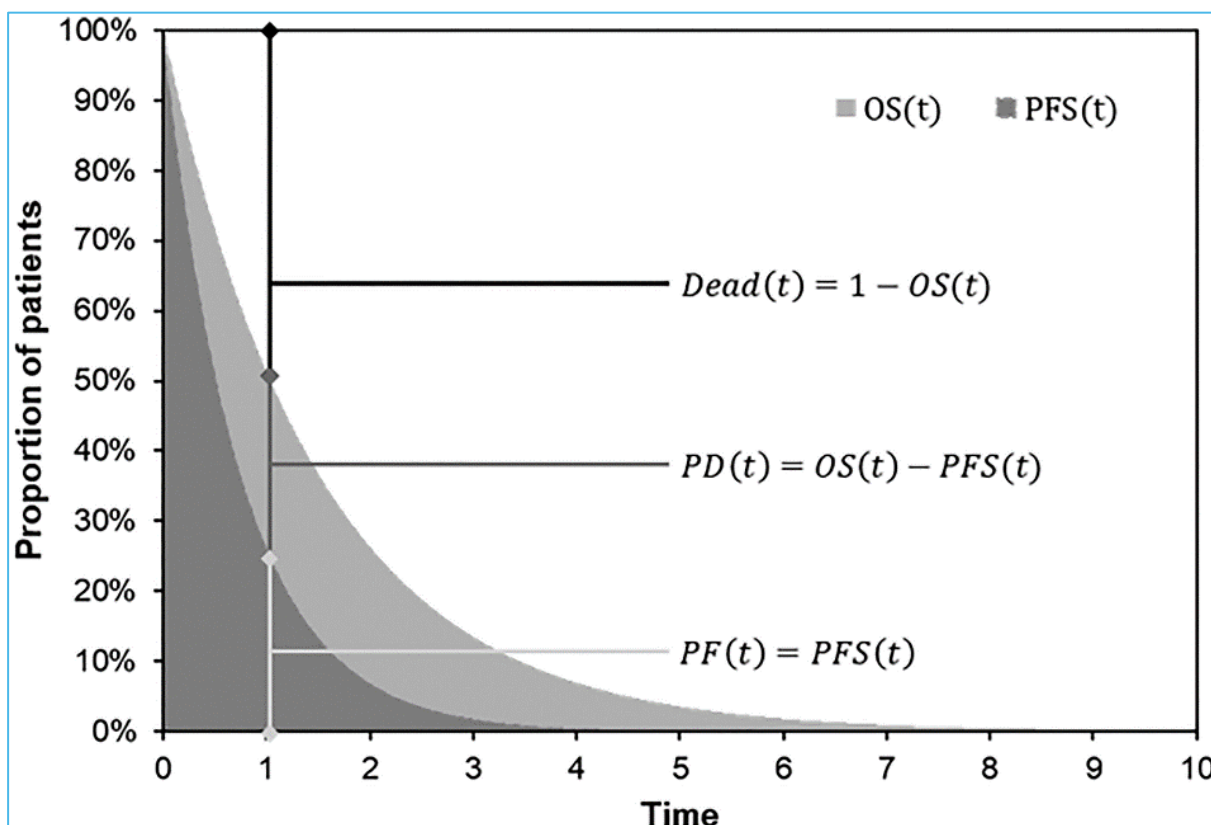
Do modelowania wykorzystano model przeżycia podzielonego (ang. *partitioned survival model*, PSM), w którym wyodrębniono trzy stany:

- stan wolny od progresji (PFS; choroba stabilna/odpowiedź na leczenie) – stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów ze stabilizacją choroby (bez progresji choroby). Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie bezpośrednio zależny jest od krzywej PFS modelowanej w oparciu o dane przeżycia wolnego od progresji w badaniu *KEYNOTE-859*.
- stan progresji choroby (PD) – uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie jest równy różnicy między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym w oparciu o krzywą przeżycia całkowitego w badaniu *KEYNOTE-859* oraz odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby.
- zgon – obejmuje pacjentów zmarłych w danym cyklu lub wcześniej (zgon jest stanem pochłaniającym, tj. zmarli pacjenci pozostają w tym stanie przez cały przyjęty horyzont przeprowadzonej analizy). Odsetek pacjentów przebywających w stanie zgonu jest równy dopełnieniu krzywej OS do jedności, tj. różnicy $1 - OS$.

Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie wchodzi do modelu w stanie wolnym od progresji choroby, otrzymując schemat wnioskowaną interwencją (PEMBRO+CHT) lub leczenie komparatorem (CHT). Pacjenci mogą pozostać w stanie wolnym od progresji, doświadczyć progresji choroby lub przejść do stanu zgon. Pacjenci, u których nastąpiła progresja choroby, mogą pozostać w stanie PD lub przejść do stanu zgon.

Schemat obliczania cyklicznego rozkładu modelowanej kohorty do stanów zdrowia na podstawie krzywych przeżycia OS i PFS zobrazowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 2. Odsetki pacjentów w stanach zdrowotnych w czasie T.



Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano koszty (CUA/CEA i CMA) i użyteczności (CUA), które następnie mnożono przez prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach, otrzymując ważone koszty i QALY w każdym cyklu modelu. Całkowite koszty i efekty porównywanych interwencji stanowiły sumę kosztów i QALY zgromadzonych we wszystkich cyklach horyzontu modelu.

5 Parametry kliniczne modelu

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

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

Dane dotyczące efektywności klinicznej strategii PEMBRO+CHT oraz CHT pochodzą z randomizowanego badania klinicznego III fazy *KEYTRUDA-859*, w którym porównano bezpośrednio pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna+5-fluorouracyl [FP] lub oksaliplatyna+kapecytabina [CAPOX]) z placebo dodanym do chemioterapii (FP lub CAPOX). Dzięki bezpośredniemu porównaniu *head-to-head* interwencji uwzględnionych w analizie w ramach badania rejestracyjnego, efektywność kliniczną wyznaczono bez konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, co pozytywnie wpływa na wiarygodność wyników analizy.

Ze względu na wykazaną w *AKL KEYTRUDA 2025* zbliżoną skuteczność kliniczną pembrolizumabu i niwolumabu, parametry dotyczące analizy przeżycia (OS, PFS i ToT) w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 5 są wspólne dla strategii PEMBRO+CHT i NIVO+CHT. Pomimo, że w ramach CMA nie przedstawiano wyników zdrowotnych, parametry kliniczne omówiono z uwagi na ich wpływ na oszacowanie kosztów leczenia.

Szczegóły dotyczące badania *KEYTRUDA-859* oraz pełny opis analizy skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej (*AKL KEYTRUDA 2025*). W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

5.1 Charakterystyka początkowa kohorty modelu

5.1.1 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT – analiza użyteczności/efektywności kosztów)

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu CUA wyznaczono na podstawie danych dla subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 z badania *KEYNOTE-859* (dane z *CEM KEYTRUDA 2025*). Charakterystyki wykorzystane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w CUA (podgrupa badania *KEYNOTE-859* z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1; *CEM KEYTRUDA 2025*).

Charakterystyka	Wartość (SD)
Średni wiek	60,1 lat
Odsetek kobiet	29,6%
Średnia masa ciała	66,3 kg
Średnia powierzchnia ciała	1,7 m ²

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

5.1.2 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT – analiza minimalizacji kosztów)

Charakterystykę kohorty w CMA przyjęto na podstawie danych z badania *KEYNOTE-859* dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 ; zob. Tabela 8.

Tabela 8. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w CMA (podgrupa badania *KEYNOTE-859* z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 ; *CEM KEYTRUDA 2025*).

Charakterystyka	Wartość (SD)
Średni wiek	60,8 lat
Odsetek kobiet	29,2%
Średnia masa ciała	66,2 kg
Średnia powierzchnia ciała	1,7 m ²

Podobnie jak w CUA, masa i powierzchnia ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia porównywanych interwencji, natomiast parametry demograficzne (wiek i odsetek kobiet) wykorzystano pomocniczo w kalkulacjach śmiertelności ogólnej.

5.2 Modelowanie przeżycia

Uwzględnione w modelu dane dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych technologii obejmują czas przeżycia całkowitego (OS), czas wolny od progresji choroby (PFS) oraz – pośrednio zależny od skuteczności leczenia – czas trwania leczenia (ToT). Modele parametryczne OS, PFS i ToT dopasowano w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania rejestracyjnego *KEYNOTE-859*:

- subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 dla porównania z CHT (analiza użyteczności kosztów)
- subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 dla porównania z NIVO+CHT (analiza minimalizacji kosztów).

Dopasowanie krzywych przeżycia zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi NICE DSU (*NICE DSU 2014*, *NICE DSU 2019*).

Długookresową skuteczność leczenia z badania *KEYNOTE-859* ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma.

Wybory podstawowego rozkładu czasu przeżycia dokonano w oparciu o:

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

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

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

5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

5.2.1.1 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT – analiza użyteczności/efektywności kosztów)

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło główny punkt końcowy badania *KEYNOTE-859*. Do daty odcięcia danych w analizie *interim* (3 października 2022 r.; *Rha 2023*), w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 odnotowano 75% (464/618) zgonów w ramieniu interwencji oraz 85% (526/617) w ramieniu komparatora. Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła odpowiednio 13,0 (95% CI: 11,6; 14,2) miesięcy w ramieniu ocenianej interwencji oraz 11,4 (95% CI: 10,5; 12,0) w ramieniu komparatora. Oszacowana wartość hazardu względnego HR zgonu dla PEMBRO+CHT względem CHT wyniosła HR = 0,74 (95% CI: 0,65; 0,84), $p < 0,0001$, tj. obserwowano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia względem standardowej terapii.

Wykresy estymatora Kaplana-Meiera OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , w ramionach leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu chemioterapią oraz wyłącznie chemioterapią badania *KEYNOTE-859*, przedstawia Wykres 3.

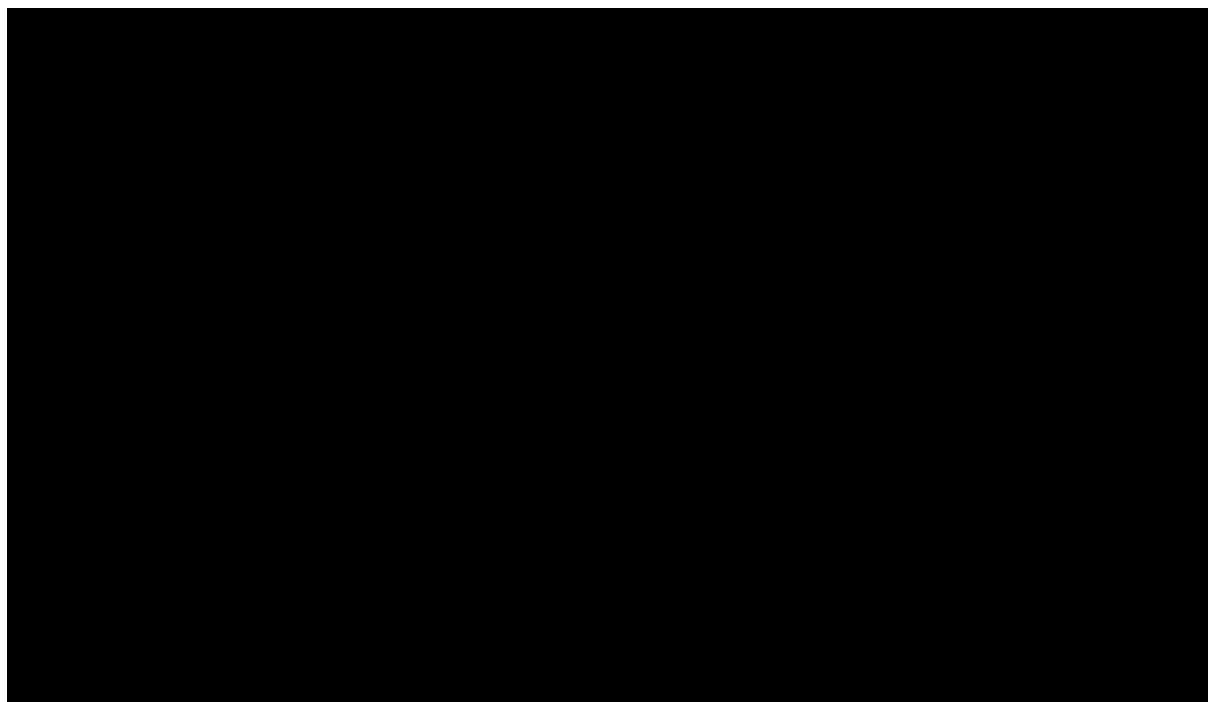
Wykres 3. Estymator Kaplana-Meiera OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 badania *KEYNOTE-859*.



Ocena proporcjonalności hazardu

Założenie, że hazardy dla porównywanych interwencji są proporcjonalne w czasie, tj. iloraz hazardów pozostaje stały, zostało ocenione dla ramion PEMBRO+CHT vs CHT badania KEYNOTE-859. Na wykresie poniżej przedstawiono ocenę hazardu skumulowanego w czasie oraz wykres log-log.

Wykres 4. Ocena hazardów skumulowanych dla OS w czasie, PEMBRO+CHT vs CHT, badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

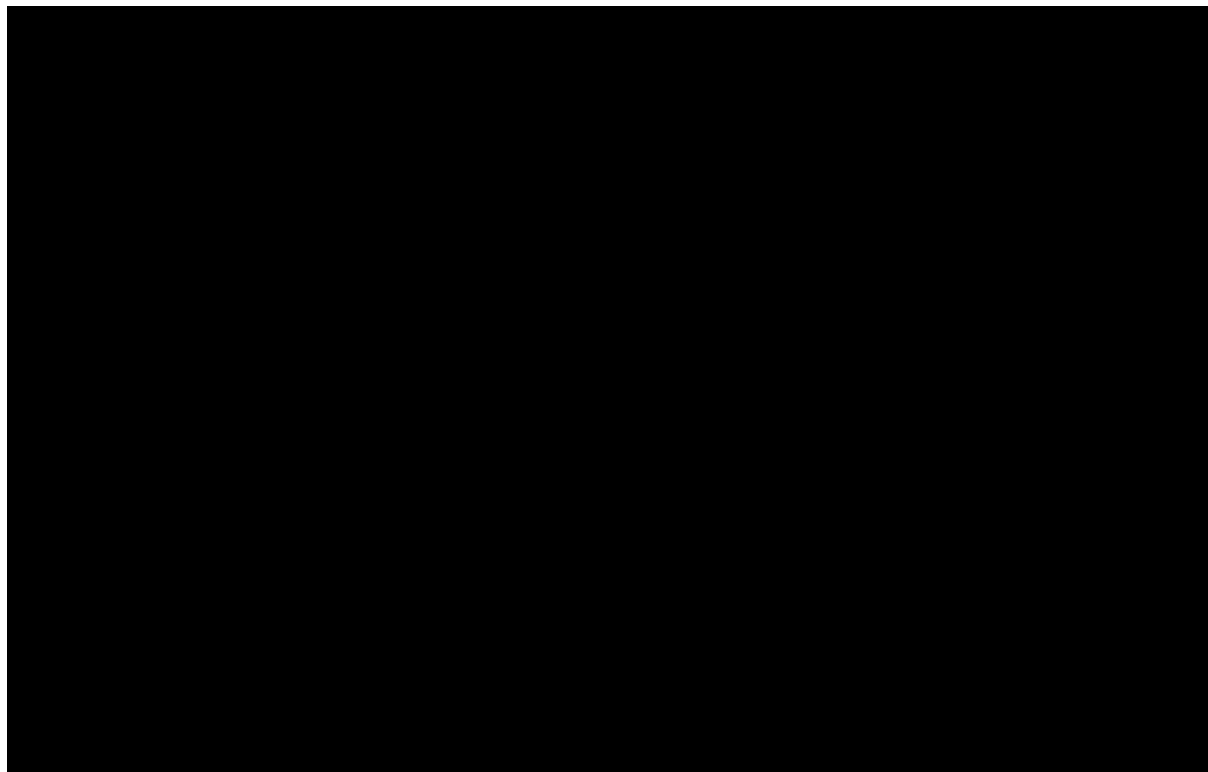


Wykres log-log pokazuje pewne nakładanie się krzywych na początku okresu leczenia, a następnie ich rozdzielenie i oddalanie się od siebie log-skumulowanych hazardów około 1. roku, co sugeruje, że model z założeniem stałego w czasie hazardu może nie być odpowiedni. W związku z powyższym, w dalszym etapie dopasowywano standardowe modele parametryczne, jak i bardziej elastyczne modele sklejane – zarówno indywidualnie dla obu ramion, jak modele łączne.

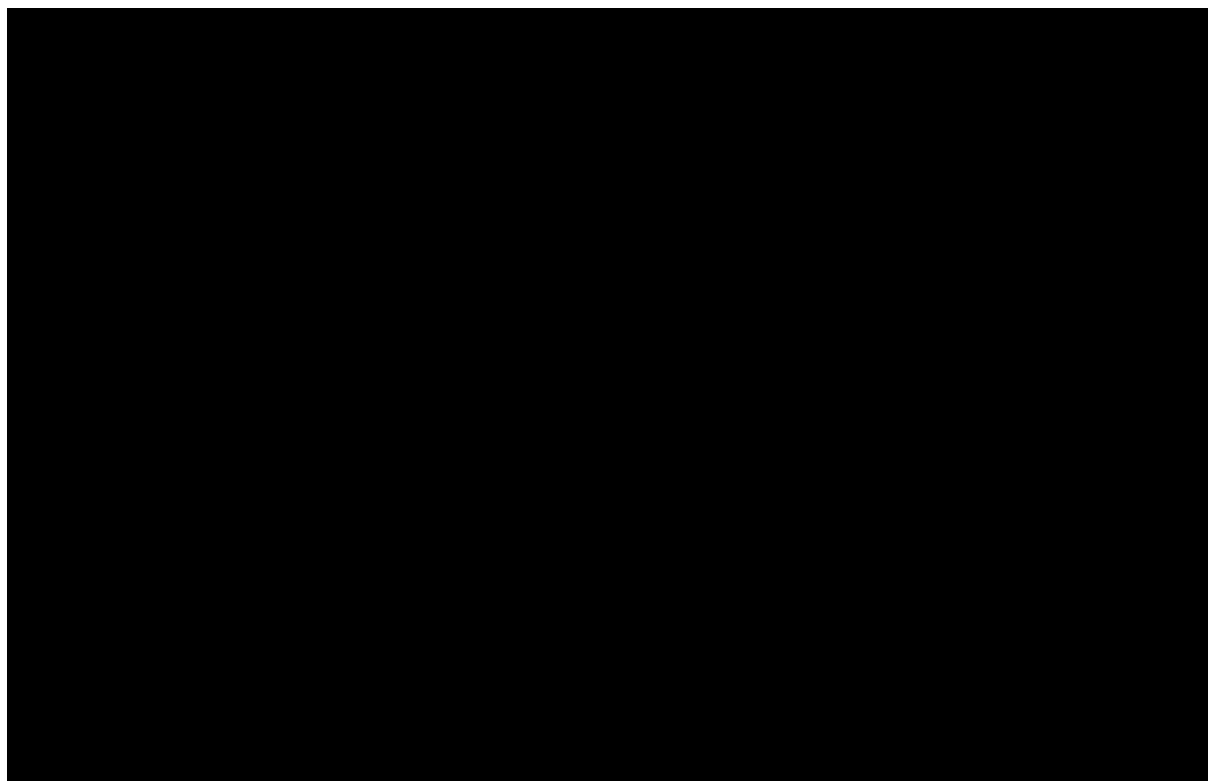
Modele parametryczne dopasowane wspólnie (*jointly fitted*)

W kolejnym etapie analizy przeżycia do danych OS z poziomu pacjenta dopasowano niezależne modele parametryczne, wspólnie dla obu ramion (ocenianej interwencji oraz komparatora). Dopasowane do estymatorów Kaplana-Meiera OS krzywe parametryczne przedstawiono graficznie poniżej, kolejno dla PEMBRO+CHT (Wykres 5) i CHT (Wykres 6).

Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC oraz wartości parametrów dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz wartości kryteriów AIC i BIC – OS, dopasowane wspólnie dla PEMBRO+CHT i CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

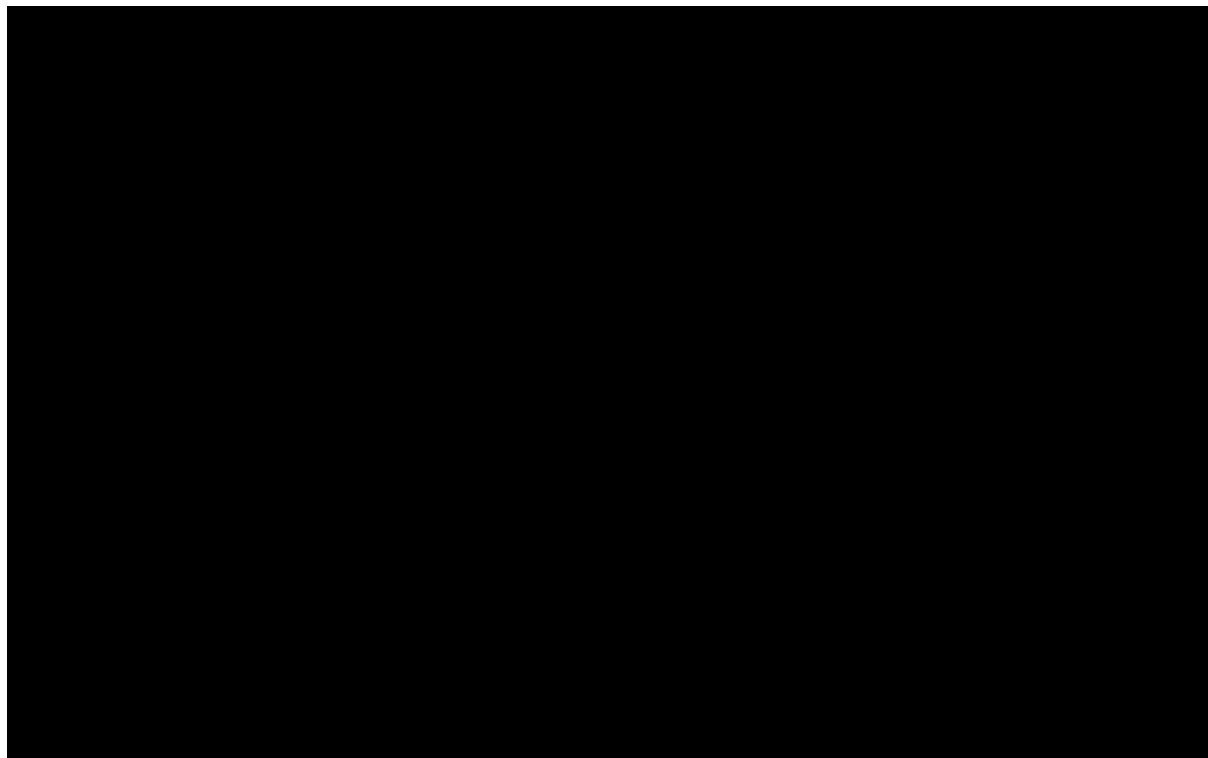
	wykładniczy	Weibulla	log-logistyczny	log-normalny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
Parametr 1	-4,28	0,02	0,46	3,83	0,00	0,12	3,97
Parametr 2	-	4,28	3,86	0,13	-4,11	-4,15	0,09
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	0,30
Współczynnik	-0,34	0,34	0,23	0,26	-0,30	-0,34	0,29
AIC	11 991,00	11 992,90	11 846,60	11 908,70	11 929,10	11 951,40	11 878,60
BIC	12 001,30	12 008,30	11 862,00	11 924,00	11 944,50	11 966,80	11 899,10

Zgodnie z oceną według kryteriów AIC i BIC, najlepszym dopasowaniem wykazuje się model log-logistyczny. Jednakże w ocenie wizualnej, wspólnie dopasowane modele parametryczne nie odwzorowują dokładnie danych z badania, a wszystkie ekstrapolacje dla ramienia PEMBRO+CHT zaniżają wartość całkowitego przeżycia pacjentów pod koniec obserwacji OS (w wypłaszczonym ogonie krzywej KM). Również krzywe parametryczne dla CHT wykazują wizualnie gorsze dopasowanie od modeli sklepanych, omówionych w dalszej części rozdziału.

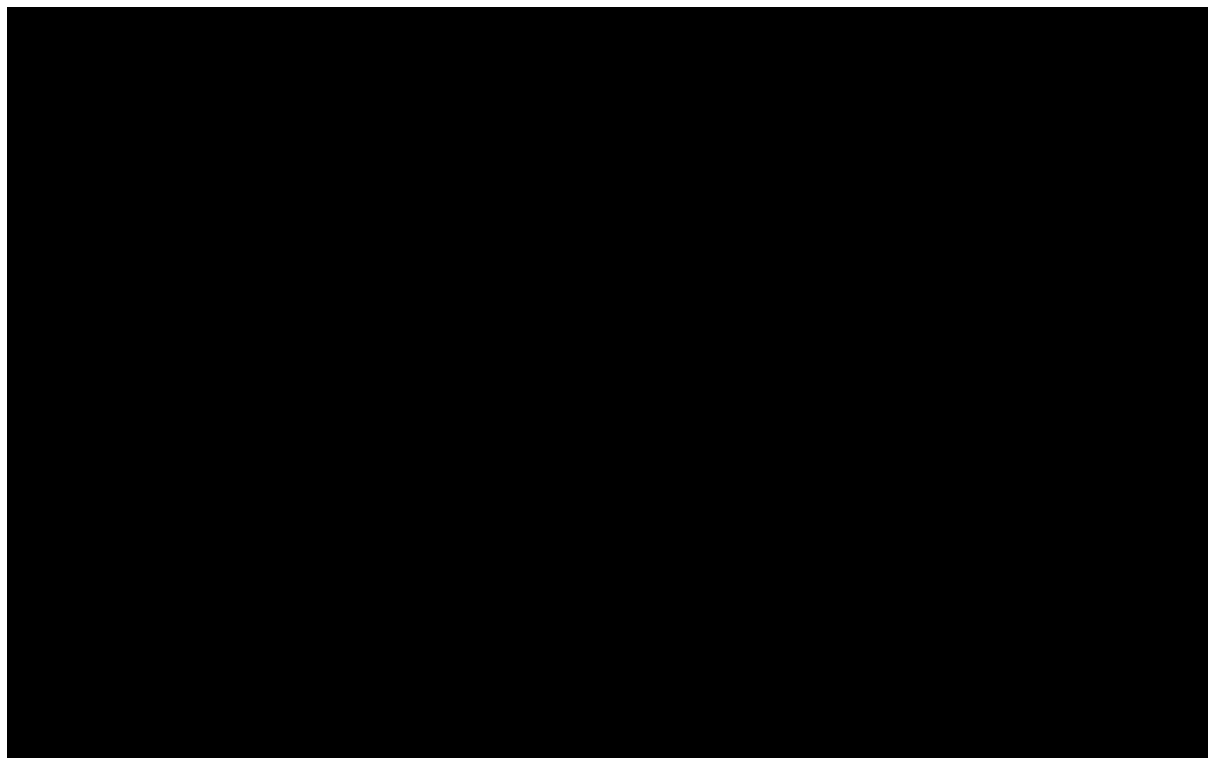
Modele sklepane (*spline*) dopasowane wspólnie (*jointly fitted*)

W kolejnym etapie przetestowano modele sklepane, dopasowane wspólnie dla ramion PEMBRO+CHT i CHT. Modele sklepane dzielą krzywą przeżycia na segmenty z użyciem jednego lub kilku punktów węzłowych, między którymi modelowane są oddzielnie funkcje hazardu. Tym samym modele *spline* zapewniają większą elastyczność kształtu funkcji przeżycia względem standardowych modeli parametrycznych. Na wykresach poniżej przedstawiono graficznie wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli *spline*, kolejno dla PEMBRO+CHT (Wykres 7) i CHT (Wykres 8).

Wykres 7. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli *spline*, OS, PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 8. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli *spline*, OS, CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Ocenę dopasowania według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli *spline* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Statystyki jakości dopasowania modeli sklepanych, dopasowanych łącznie, wg kryteriów AIC i BIC – OS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

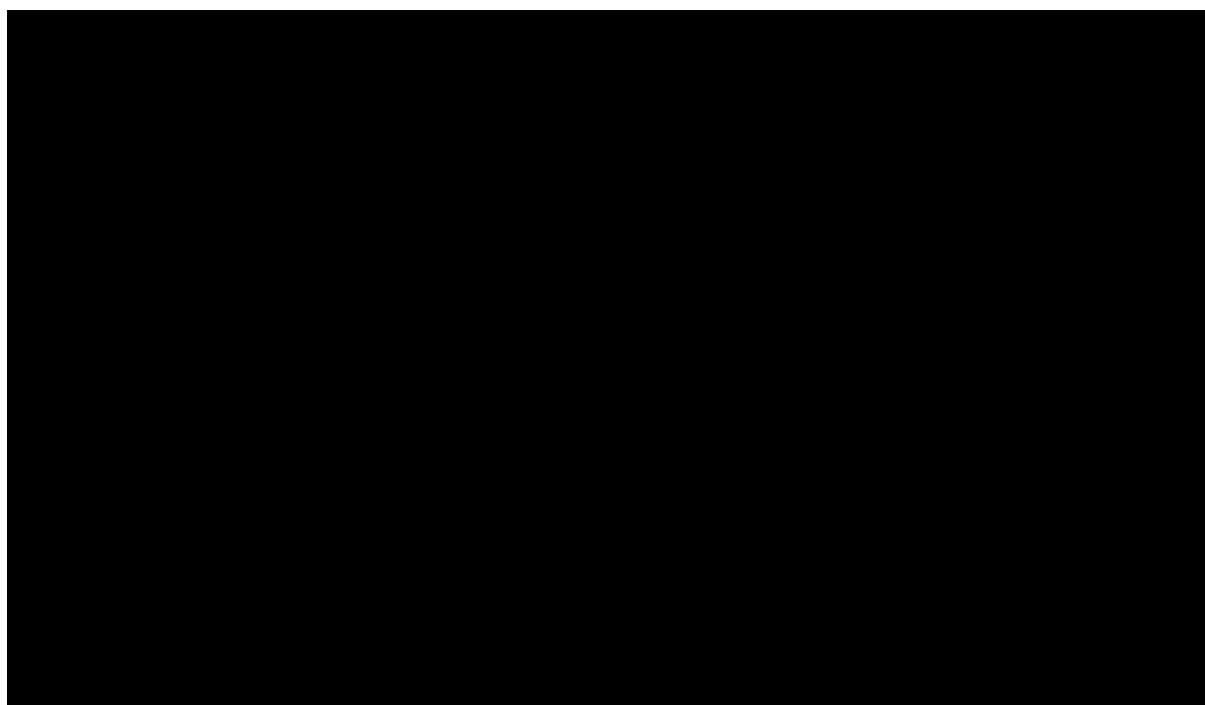
Model sklepany	AIC			BIC		
	1 węzeł	2 węzły	3 węzły	1 węzeł	2 węzły	3 węzły
proporcjonalnych hazardów	11 856,92	11 792,17	11 795,04	11 877,40	11 817,76	11 825,75
proporcjonalnych szans	11 834,47	11 806,56	11 805,90	11 854,94	11 832,16	11 836,61
rozkład normalny	11 874,25	11 811,71	11 807,32	11 894,73	11 837,30	11 838,03

We wszystkich skalach modele z dwoma i trzema węzłami dają podobne wyniki dla obu ramion leczenia. Na podstawie oceny wizualnej potwierdzono dobre odwzorowanie wyników badania KEYNOTE-859.

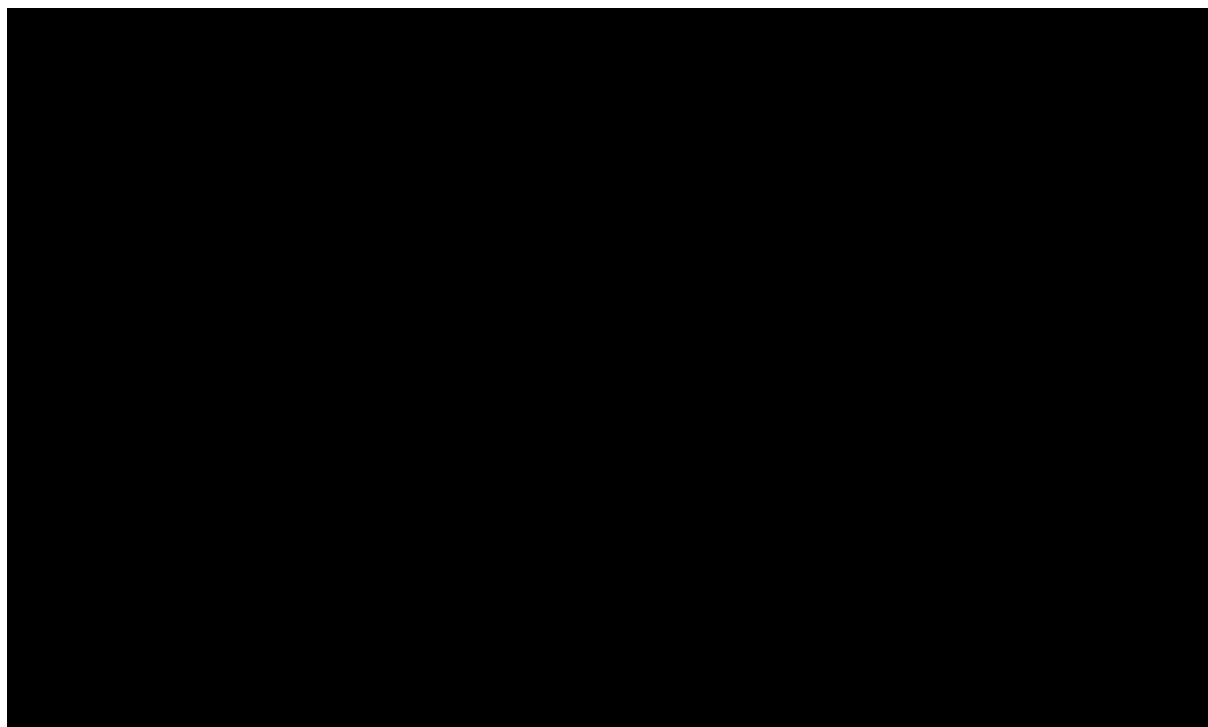
Modele parametryczne dopasowane oddzielnie (*separately fitted*)

Następnie do danych OS z poziomu pacjenta dopasowano niezależne modele parametryczne, osobno dla każdego z ramion leczenia. Dopasowane do estymatorów Kaplana-Meiera OS krzywe parametryczne, kolejno dla ramienia PEMBRO+CHT (Wykres 9) oraz dla ramienia CHT (Wykres 10) przedstawiono graficznie poniżej.

Wykres 9. Dopasowanie oddzielne modeli parametrycznych do danych OS dla terapii PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 10. Dopasowanie oddzielne modeli parametrycznych do danych OS dla terapii CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC oraz wartości parametrów dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz wartości kryteriów AIC i BIC – OS, dopasowane oddzielnie dla PEMBRO+CHT i CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

	wykładniczy	Weibulla	log-normalny	log-logistyczny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
PEMBRO+CHT							
Parametr 1	-4,6223	-0,0394	4,0974	0,3781	0,0040	0,0205	4,1639
Parametr 2	-	4,6143	0,1978	4,0930	-4,3443	4,5995	0,1816
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	0,1229
AIC	5 950,4	5 951,1	5 899,4	5 881,5	5 921,1	5 952,2	5 900,3
BIC	5 954,8	5 959,9	5 908,3	5 890,3	5 930,0	5 961,1	5 913,6
CHT							
Parametr 1	-4,2778	0,0824	3,8290	0,5525	-0,0017	0,2167	4,0276
Parametr 2	-	4,3013	0,0681	3,8580	-4,1811	-4,0492	-0,0011
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	0,4057
AIC	6 008,2	6 004,0	5 987,3	5 941,4	6 005,4	5 994,6	5 968,7
BIC	6 012,6	6 012,8	5 996,2	5 950,3	6 014,2	6 003,4	5 982,0

Zgodnie z oceną według kryteriów AIC i BIC oraz oceną wizualną, najlepszym dopasowaniem zarówno w ramieniu PEMBRO+CHT jak i samej CHT wykazuje się model log-logistyczny, jednakże lepsze dopasowanie wizualne uzyskano za pomocą modeli sklepanych, co opisano poniżej.

Modele sklepane (*spline*) dopasowane oddzielnie (*separately fitted*)

W kolejnym kroku przetestowano modele sklepane, dopasowane oddzielnie dla ramienia PEMBRO+CHT i CHT. Wykresy funkcji hazardu dla każdego z modeli przedstawiono w załączniku (zob. Załącznik 14.2). Ocenę dopasowania według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli *spline* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Statystyki jakości dopasowania modeli sklepanych, dopasowanych oddzielnie, wg kryteriów AIC i BIC – OS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

	AIC			BIC		
	1 węzeł	2 węzły	3 węzły	1 węzeł	2 węzły	3 węzły
PEMBRO+CHT						
Proporcjonalnych hazardów	5 890,28	5 869,93	5 871,48	5 903,56	5 887,64	5 893,62
Proporcjonalnych szans	5 881,77	5 869,90	5 872,37	5 895,05	5 887,61	5 894,50
Rozkład normalny	5 899,35	5 870,54	5 873,12	5 912,63	5 888,25	5 895,26
CHT						
Proporcjonalnych hazardów	5 965,33	5 925,76	5 926,46	5 978,60	5 943,46	5 948,58
Proporcjonalnych szans	5 937,41	5 930,06	5 926,63	5 950,68	5 947,76	5 948,76
Rozkład normalny	5 959,66	5 935,10	5 927,48	5 972,93	5 952,80	5 949,61

W oparciu o ocenę według kryteriów AIC i BIC oraz oceną wizualną uznano, że **najlepszym dopasowaniem** dla ramienia PEMBRO+CHT wykazuje się **model proporcjonalnych szans o 2 węzłach**, natomiast dla ramienia samej CHT dwulekowej – **model proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach**.

Modele wybrane do analizy podstawowej

W oparciu o kryteria AIC/BIC, wizualną ocenę wykresów krzywych oraz wiarygodność długookresowych projekcji przeżycia, w analizie podstawowej uwzględniono oddzielnie dopasowane modele sklepane: proporcjonalnych szans o 2 węzłach dla PEMBRO+CHT oraz proporcjonalnych hazardów o 2 węzłach dla CHT. Porównanie odsetków przeżyć dla podstawowych modeli względem estymatorów Kaplana-Meiera w wybranych punktach czasowych w horyzoncie badania przedstawia Tabela 13.

Tabela 13. Odsetki OS w wybranych punktach czasowych – estymator Kaplana-Meiera z badania KEY-NOTE-859 vs modele sklejane przyjęte w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

Krzywa OS	Odsetek OS							Mediana OS
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	60 mies.	
PEMBRO+CHT								
Estymator KM	79,0%	52,4%	38,5%	29,1%	20,3%	16,1%	13,0%	12,9 mies.
Sklejany (szans, 2 węzły)	80,1%	54,5%	38,3%	29,5%	20,5%	15,9%	13,1%	13,1 mies.
CHT								
Estymator KM	75,7%	45,7%	26,7%	18,3%	10,4%	7,9%	4,6%	11,4 mies.
Sklejany (hazardów, 2 węzły)	77,4%	46,2%	27,6%	18,7%	10,9%	7,6%	5,6%	11,0 mies.

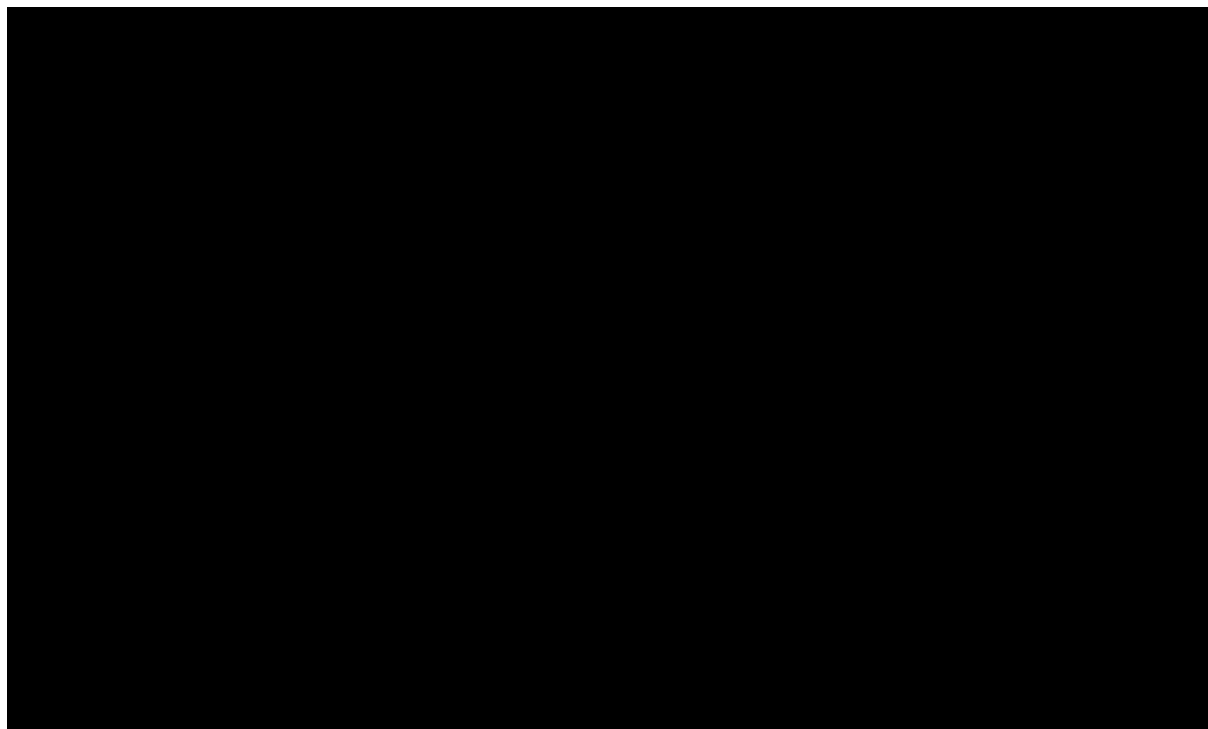
Odsetki przeżycia całkowitego w horyzoncie 5-letnim oraz mediany OS dla podstawowych modeli sklejanych były bardzo zbliżone do estymacji Kaplana-Meiera. Zasadność przyjętych krzywych OS względem innych badań długookresowych potwierdzono również w ramach walidacji zewnętrznej (szczegóły w Rozdziale 8.3).

Parametry podstawowych modeli OS przedstawia Tabela 14, a przebieg przeżycia całkowitego dla ocenianej interwencji oraz komparatora zobrazowano na poniższych wykresach (PEMBRO+CHT – Wykres 11; CHT – Wykres 12). Szczegółowe wartości parametrów innych testowanych modeli są dostępne w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'Parametric model parameters'), stanowiącej załącznik do wniosku.

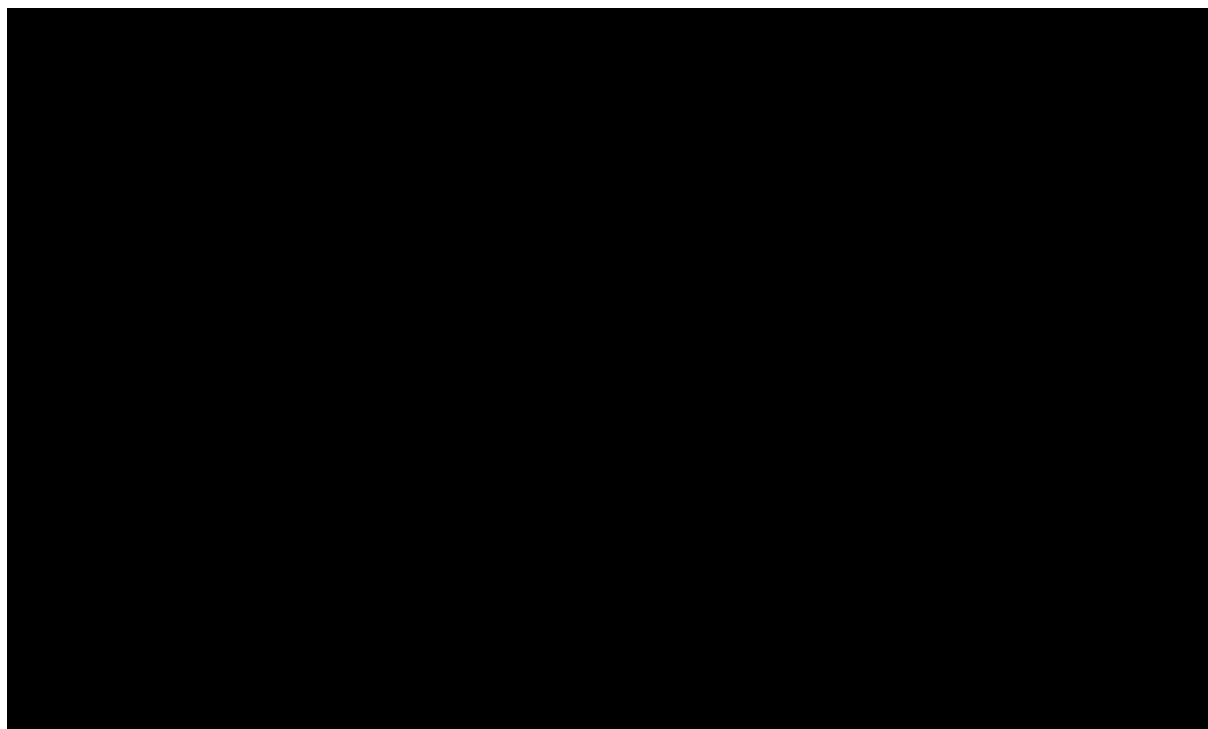
Tabela 14. Wartości parametrów podstawowych modeli OS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

Parametr	PEMBRO+CHT	CHT
Typ modelu sklejonego	Proporcjonalnych szans, z 2 węzłami	Proporcjonalnych hazardów, z 2 węzłami
Parametr 1 (g0)	-5,54	-5,28
Parametr 2 (g1)	1,12	0,96
Parametr 3 (g2)	-0,27	-0,36
Parametr 4 (g3)	0,35	0,48

Wykres 11. Podstawowa krzywa OS dla PEMBRO+CHT: model sklepany proporcjonalnych szans z 2 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 12. Podstawowa krzywa OS dla CHT: model sklepany proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Celem zapewnienia, by w żadnym cyklu modelu śmiertelność chorych na GC/GEJ nie była niższa niż umieralność w populacji ogólnej, w modelu wprowadzono dodatkowo korektę krzywych OS polegającą na przyjęciu w każdym cyklu maksimum z ryzyka zgonu chorych z modelowanej kohorty (wyznaczonego zgodnie z modelem OS) oraz ryzyka zgonu w populacji ogólnej dla danego wieku i rozkładu płci kohorty chorych (wyznaczonego z tablic trwania życia GUS). W analizie podstawowej korekta ta w znikomym stopniu wpływała na przebieg krzywych i tym samym wyniki analizy. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej przedstawiono w Załączniku 14.5.

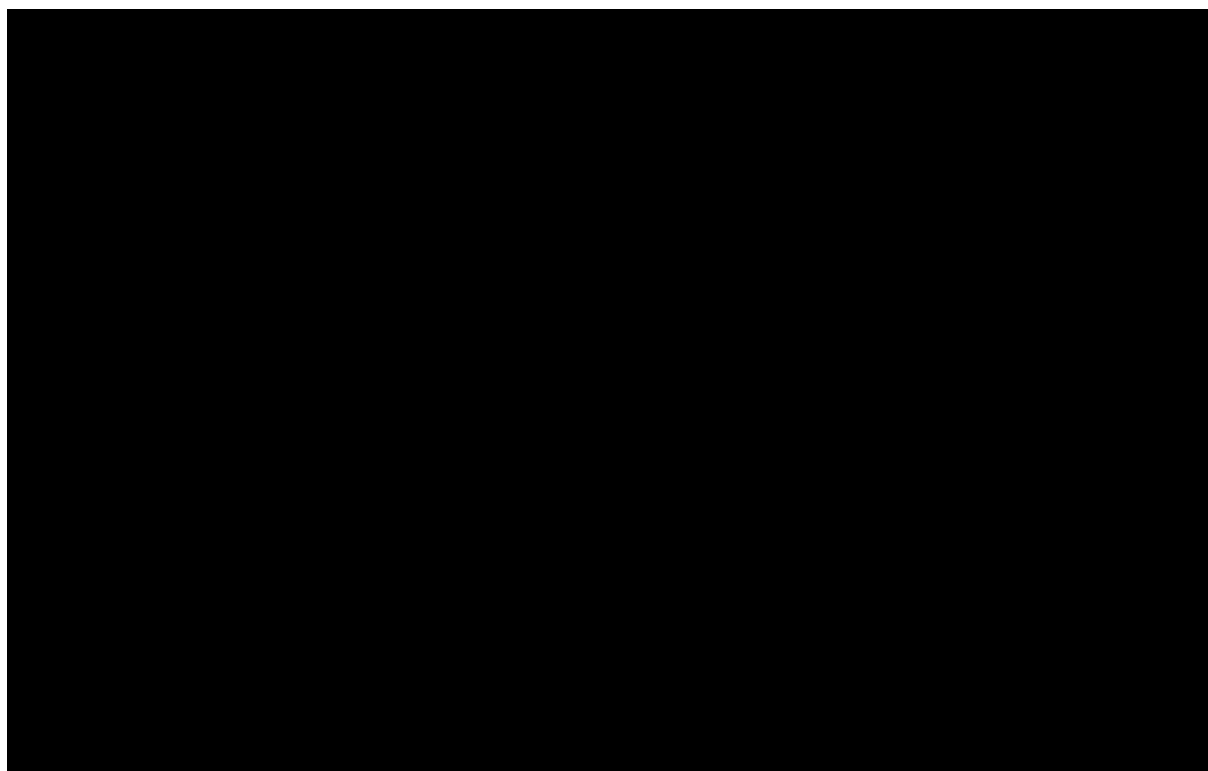
5.2.1.2 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT – analiza minimalizacji kosztów)

Proces dopasowania modelu OS dla wnioskowanej technologii w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 był analogiczny jak dla populacji analizy użyteczności kosztów (por. Rozdział 5.2.1.1) – na podstawie kryteriów AIC/BIC, wizualnej oceny krzywych oraz wiarygodności długookresowych projekcji przeżycia, w analizie podstawowej wybrano oddzielnie dopasowany dla PEMBRO+CHT model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami. Parametry podstawowego modelu OS przedstawia Tabela 15, a przebieg przeżycia całkowitego dla ocenianej interwencji zobrazowano na poniższym wykresie (Wykres 13). Szczegółowe wartości parametrów innych testowanych modeli są dostępne w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'Parametric model parameters'), stanowiącej załącznik do wniosku.

Tabela 15. Wartości parametrów podstawowego modelu OS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

Parametr	PEMBRO+CHT
Typ modelu sklejanego	Proporcjonalnych szans, z 3 węzłami
Parametr 1 (g0)	-6,35
Parametr 2 (g1)	1,57
Parametr 3 (g2)	0,04
Parametr 4 (g3)	-0,33
Parametr 5 (g4)	0,41

Wykres 13. Podstawowa krzywa OS dla PEMBRO+CHT: model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).



Porównanie odsetków przeżyć dla modelu podstawowego względem estymatora Kaplana-Meiera w wybranych punktach czasowych w horyzoncie badania przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Odsetki OS w wybranych punktach czasowych – estymator Kaplana-Meiera z badania KEY-NOTE-859 vs model sklepany przyjęty w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

Krzywa OS	Odsetek OS							Mediana OS
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	60 mies.	
PEMBRO+CHT								
Estymator KM	79,2%	55,4%	41,2%	32,5%	25,3%	21,3%	16,7%	14,3 mies.
Sklepany (szans, 3 węzły)	79,5%	56,8%	41,6%	33,0%	24,4%	20,0%	17,2%	14,3 mies.

Odsetki przeżycia całkowitego w horyzoncie 5-letnim oraz mediany OS dla podstawowego modelu sklejanego były bardzo zbliżone do estymacji Kaplana-Meiera. Zasadność przyjętej krzywej OS względem innych badań długookresowych potwierdzono również w ramach walidacji zewnętrznej (szczegóły w Rozdziale 8.3).

Zgodnie z założeniem CMA równoważnej skuteczności klinicznej pembrolizumabu i niwolumabu, krzywe OS dla NIVO+CHT i PEMBRO+CHT są jednakowe, tj. krzywą dla NIVO+CHT wyznaczano wychodząc od krzywej referencyjnej (PEMBRO+CHT) i przyjmując wartość hazardu względnego zgonu równą 1. Należy przy tym zaznaczyć, że wybór modelu OS w CMA – choć wpływa na całkowite koszty porównywanych strategii, w szczególności ponoszone po wystąpieniu progresji choroby – nie ma znaczenia dla kosztu inkrementalnego, gdyż wszystkie koszty niezwiązane z leczeniem pierwszej linii są nieróżniące między NIVO+CHT i PEMBRO+CHT.

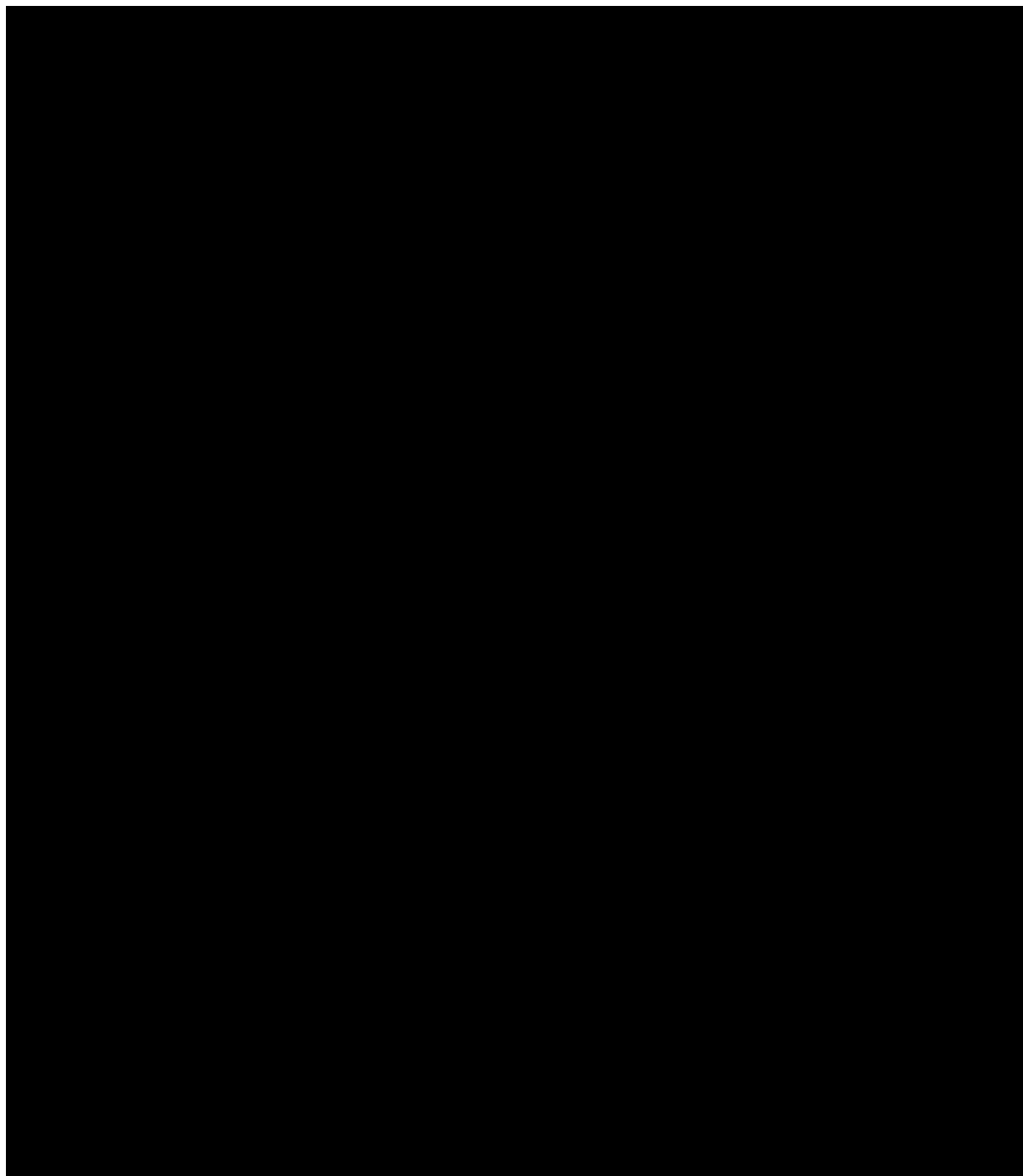
5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

5.2.2.1 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT – analiza użyteczności/efektywności kosztów)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), była dodatkowym punktem końcowym badania KEYNOTE-859. Do daty odcięcia danych w analizie *interim* (3 października 2022 r.; *Rha 2023*), w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła odpowiednio 6,9 (95% CI: 6,0; 7,2) miesiąca w ramieniu ocenianej interwencji oraz 5,6 (95% CI: 5,4; 5,7) w ramieniu komparatora (wartość hazardu względnego wyniosła 0,73 [95% CI: 0,64; 0,83]).

Wykresy estymatora Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , w ramionach leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (PEMBRO+CHT) oraz tylko chemioterapią (CHT) badania KEYNOTE-859, przedstawia Wykres 14.

Wykres 14. Estymator Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Ocena proporcjonalności hazardu

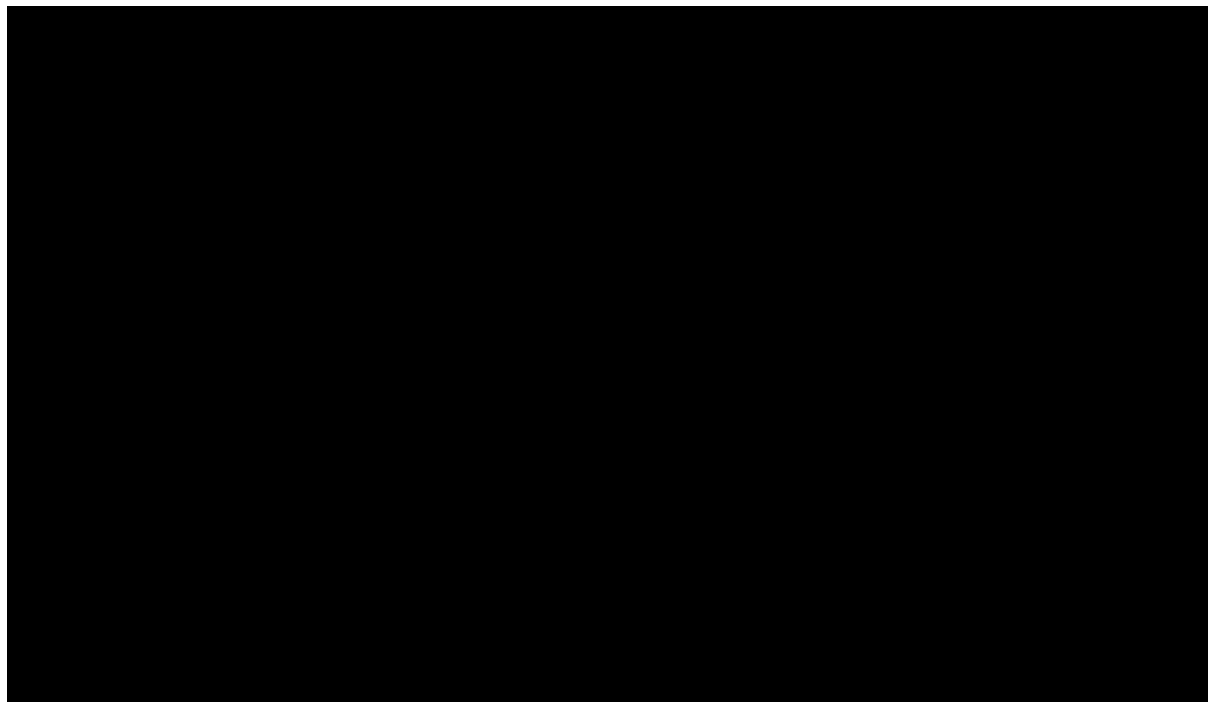
Założenie o proporcjonalnym hazardzie zostało również ocenione dla punktu końcowego dotyczącego czasu do progresji choroby dla terapii skojarzonej pembrolizumabem i chemioterapią względem samej

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

chemioterapii. Na wykresie poniżej przedstawiono ocenę hazardu skumulowanego w czasie oraz wykres log-log.

Wykres 15. Ocena hazardów skumulowanych dla PFS w czasie, PEMBRO+CHT vs CHT, badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

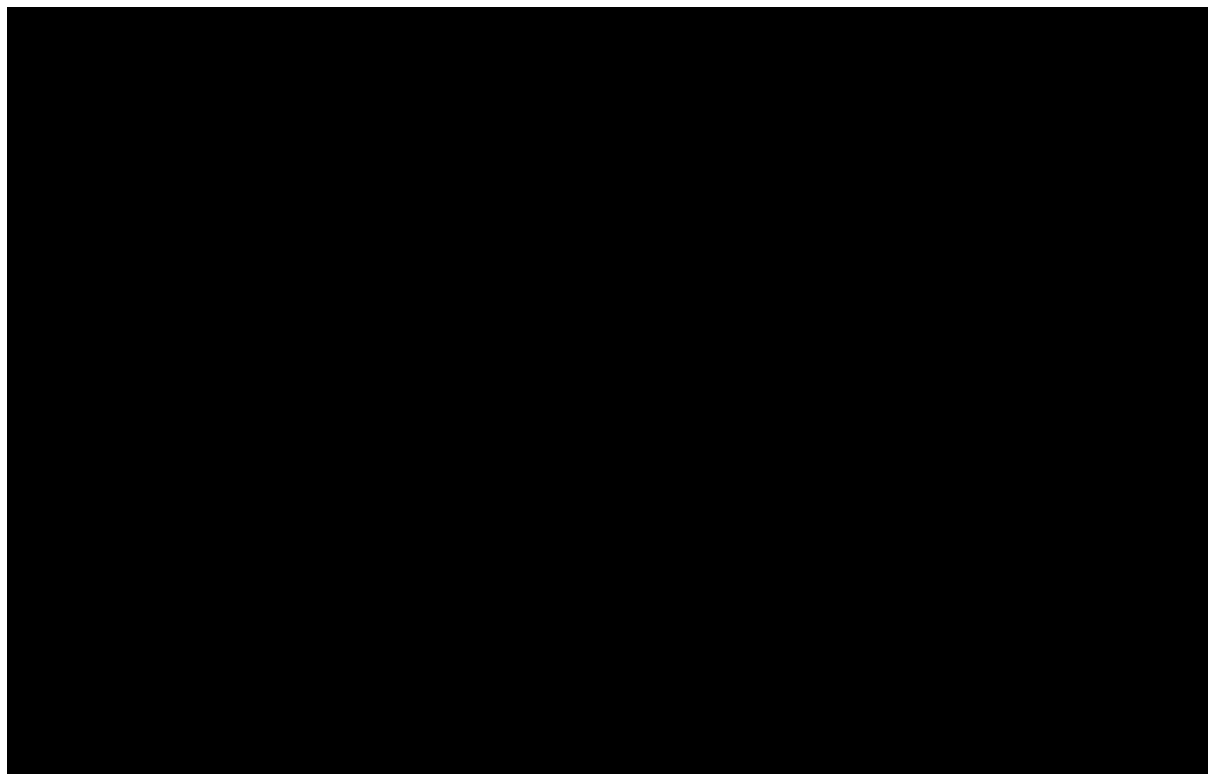


Wykres log-log sugeruje, że model proporcjonalnych hazardów może nie być odpowiedni dla tych danych, ponieważ krzywe logarytmicznego skumulowanego hazardu przecinają się we wczesnym etapie i przez większość czasu przebiegają w sposób niespójny względem siebie.

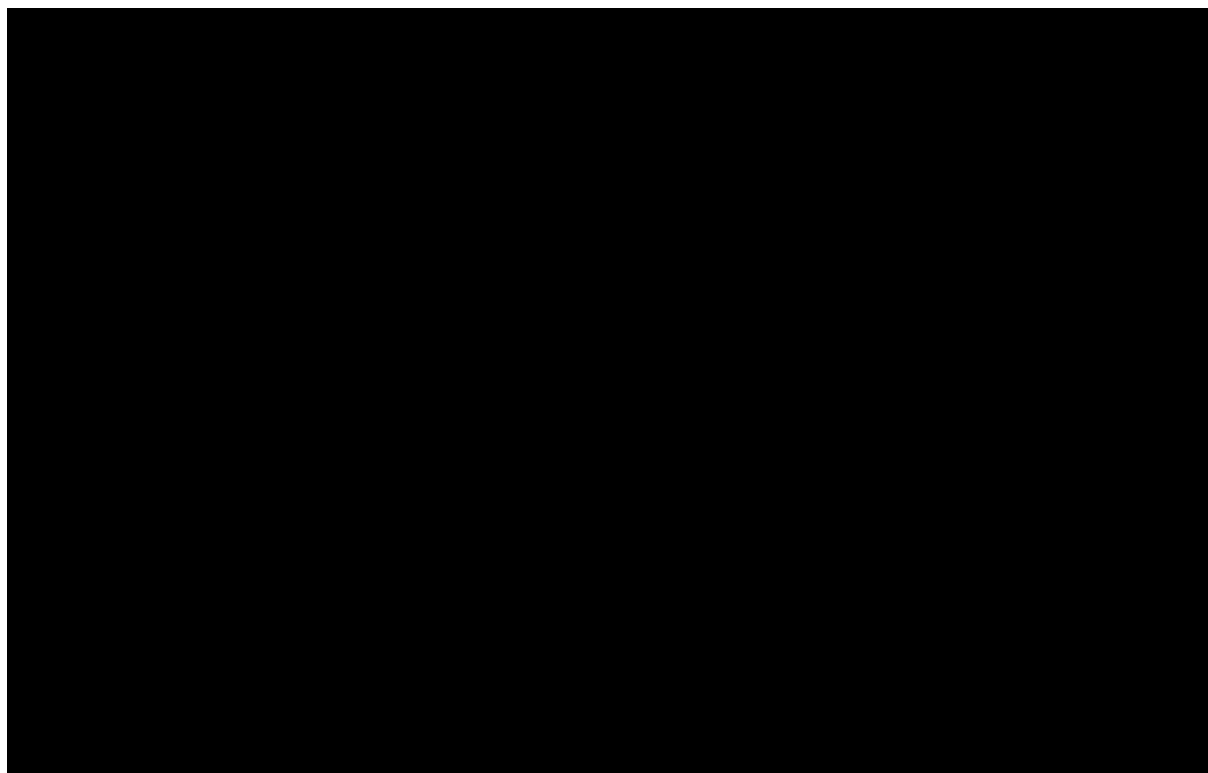
Modele parametryczne dopasowane wspólnie (*jointly fitted*)

W kolejnym etapie analizy przeżycia do danych PFS z poziomu pacjenta dopasowano niezależne modele parametryczne, wspólnie dla obu ramion (ocenianej interwencji oraz komparatora). Dopasowane do estymatorów Kaplana-Meiera PFS krzywe parametryczne przedstawiono graficznie poniżej, kolejno dla PEMBRO+CHT (Wykres 5) i CHT (Wykres 6).

Wykres 16. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 17. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC oraz wartości parametrów dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli (zob. Tabela 17).

Tabela 17. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz wartości kryteriów AIC i BIC – PFS, dopasowane wspólnie dla PEMBRO+CHT i CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

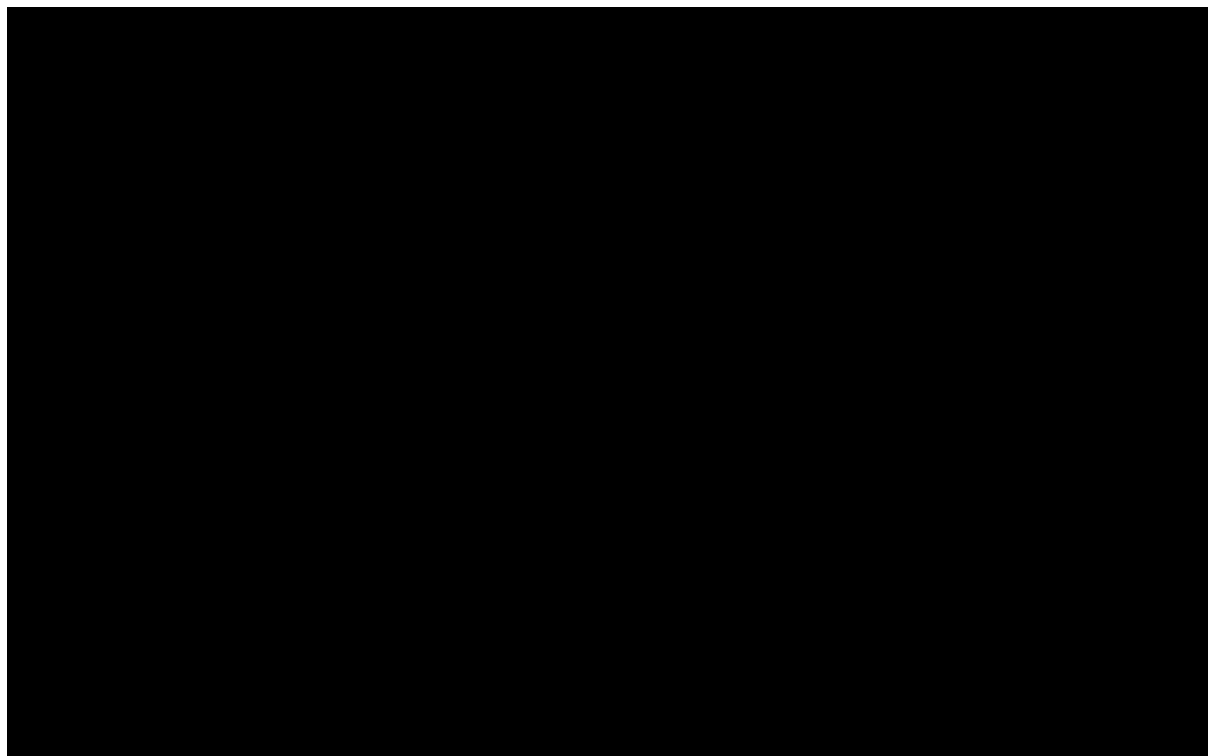
	wykładniczy	Weibulla	log-logistyczny	log-normalny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
Parametr 1	-3,66	-0,08	0,46	3,21	-0,01	0,01	3,08
Parametr 2	-	3,65	3,19	0,13	-3,35	-3,65	0,14
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	-0,30
Współczynnik	-0,51	0,50	0,25	0,30	-0,31	-0,51	0,25
AIC	9 278,80	9 257,70	8 944,10	8 992,50	9 030,60	9 220,70	8 959,70
BIC	9 289,00	9 273,10	8 959,50	9 007,90	9 045,90	9 236,00	8 980,20

Zgodnie z oceną według kryteriów AIC i BIC, najlepszym dopasowaniem wykazuje się model log-logistyczny. Biorąc pod uwagę jedynie dopasowanie statystyczne, rozkład log-logistyczny mógłby zostać wybrany jako opcja dla wspólnie dopasowanego modelu przeżycia wolnego od progresji, jednak model ten słabo odwzorowuje dane z badania zarówno dla ramienia ocenianej interwencji, jak i komparatora, dlatego zaleca się stosowanie modeli dopasowanych oddzielnie lub modeli typu *spline*.

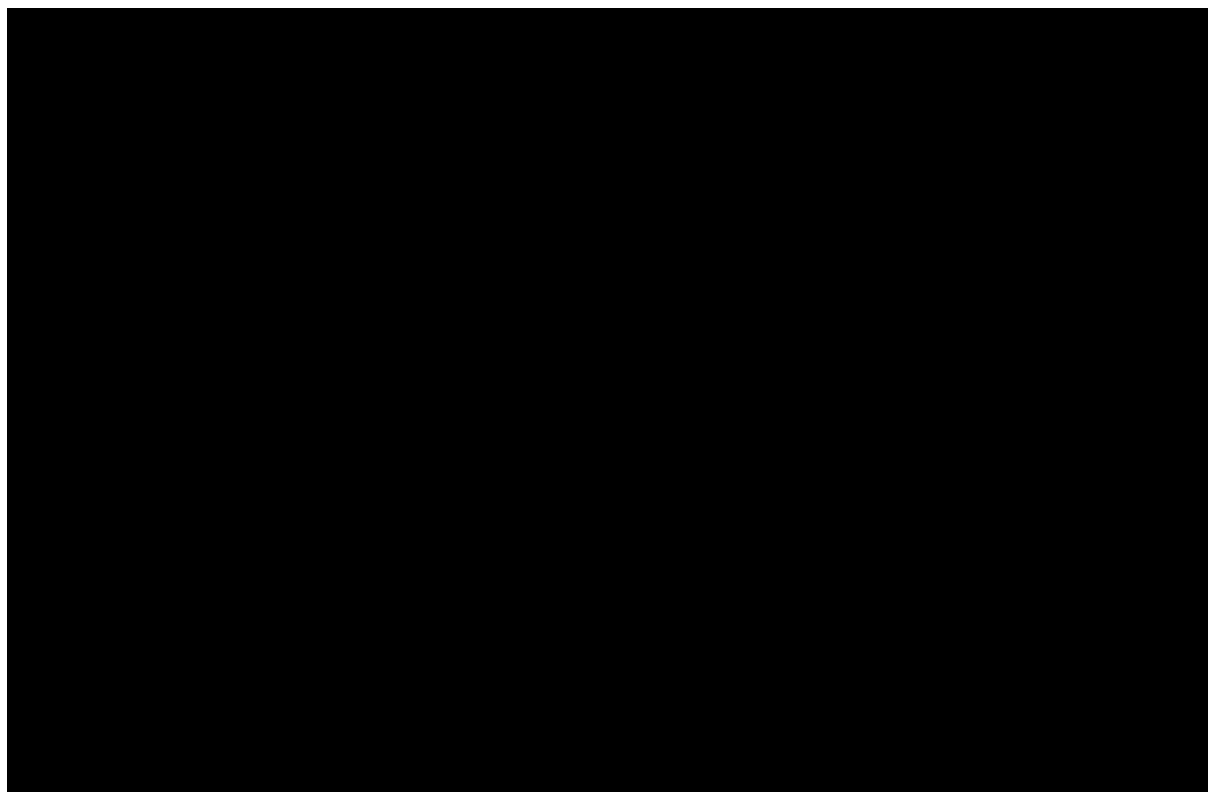
Modele sklejane (*spline*) dopasowane wspólnie (*jointly fitted*)

W kolejnym etapie przetestowano modele sklejane, dopasowane wspólnie dla ramion PEMBRO+CHT i CHT. Na wykresach poniżej przedstawiono graficznie wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli *spline*, kolejno dla PEMBRO+CHT (Wykres 18) i CHT (Wykres 19).

Wykres 18. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 19. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Ocenę dopasowania według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli *spline* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Statystyki jakości dopasowania modeli sklepanych, dopasowanych łącznie, wg kryteriów AIC i BIC – PFS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

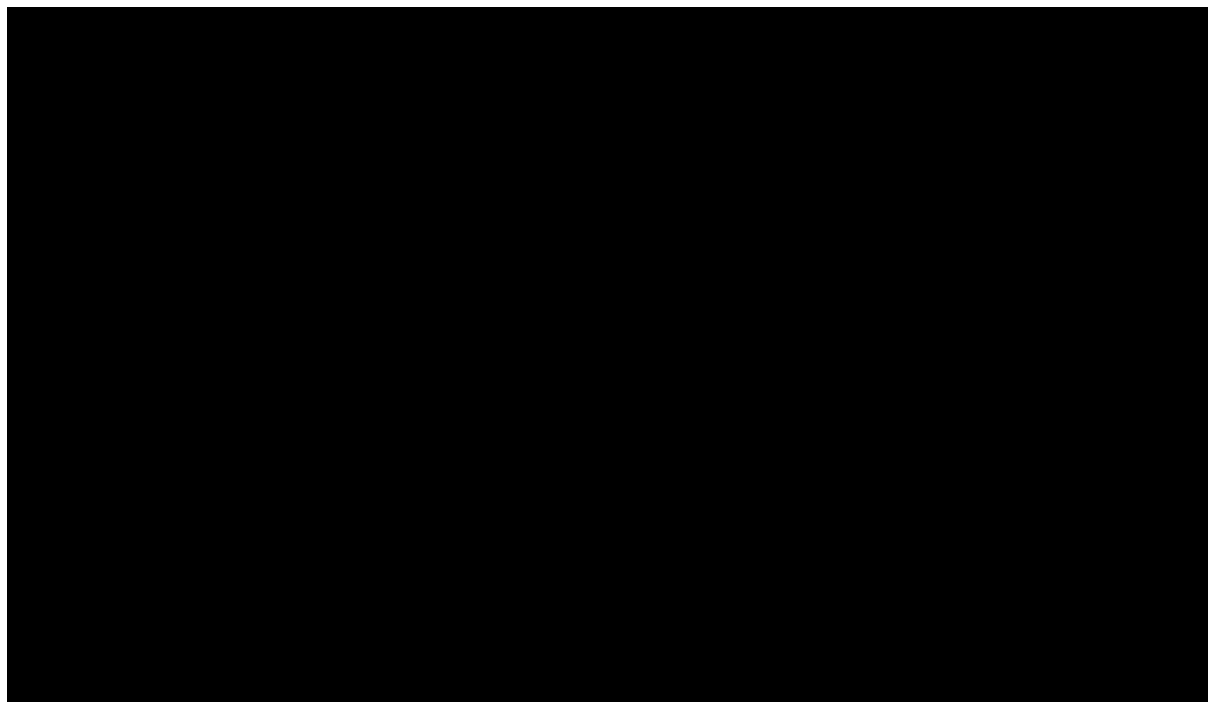
	AIC			BIC		
	1 węzeł	2 węzły	3 węzły	1 węzeł	2 węzły	3 węzły
Proporcjonalnych hazardów	8 867,11	8 798,96	8 795,86	8 887,59	8 824,55	8 826,58
Proporcjonalnych szans	8 890,69	8 825,15	8 797,82	8 911,17	8 850,74	8 828,53
Rozkład normalny	8 956,19	8 825,52	8 797,73	8 976,66	8 851,11	8 828,45

Modele *spline* z dwoma i trzema węzłami wewnętrznymi mają podobne dopasowanie statystyczne. Można zauważyć, że na wszystkich skalach zarówno modele z dwoma, jak i trzema węzłami zapewniają najlepsze dopasowanie dla obu ramion i na podstawie oceny wizualnej, dobrze odwzorowują wartości hazardów z badania KEYNOTE-859.

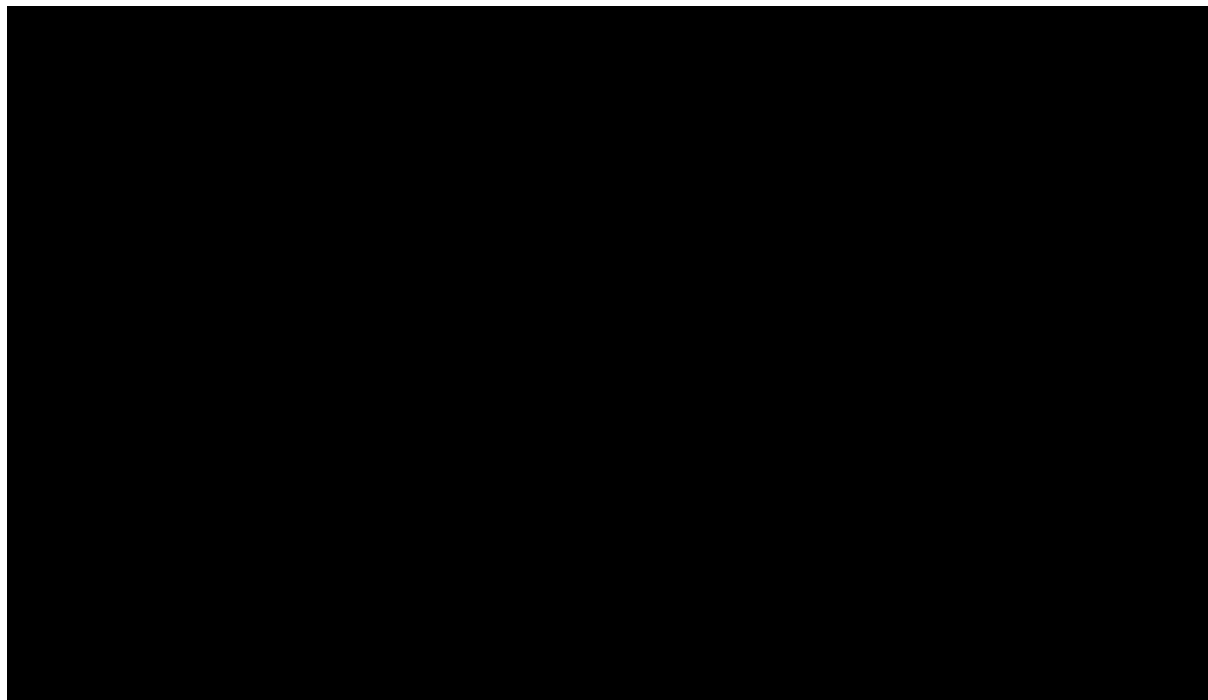
Modele parametryczne dopasowane oddzielnie (*separately fitted*)

Następnie do danych PFS z poziomu pacjenta dopasowano niezależne modele parametryczne, osobno dla każdego z ramion leczenia. Dopasowane do estymatorów Kaplana-Meiera PFS krzywe parametryczne, kolejno dla ramienia PEMBRO+CHT (Wykres 20) oraz dla ramienia samej CHT (Wykres 21) przedstawiono graficznie poniżej.

Wykres 20. Dopasowanie oddzielne modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 21. Dopasowanie oddzielne modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC oraz wartości parametrów dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w poniższej tabeli (zob. Tabela 19).

Tabela 19. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz wartości kryteriów AIC i BIC – PFS, dopasowane oddzielnie dla PEMBRO+CHT i CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

	wykładniczy	Weibulla	log-normalny	log-logistyczny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
PEMBRO+CHT							
Parametr 1	-4,1698	-0,1860	3,5368	0,3384	-0,0129	-0,1625	3,1870
Parametr 2	-	4,1305	0,2337	3,4669	-3,5980	-4,3645	0,2267
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	-0,6093
AIC	4 675,5	4 646,8	4 516,0	4 504,5	4 522,6	4 668,4	4 493,0
BIC	4 679,9	4 655,6	4 524,9	4 513,3	4 531,5	4 677,3	4 506,2
CHT							
Parametr 1	-3,6625	0,0302	3,1938	0,5951	-0,0081	0,2062	3,1845
Parametr 2	-	3,6689	0,0152	3,1818	-3,4188	-3,4306	0,0178
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	-0,0204
AIC	4 543,2	4 544,4	4 438,0	4 404,2	4 503,9	4 532,2	4 440,0
BIC	4 547,7	4 553,2	4 446,9	4 413,0	4 512,8	4 541,1	4 453,3

Zgodnie z oceną według kryteriów AIC i BIC najlepszym dopasowaniem w ramieniu PEMBRO+CHT wykazał się model uogólniony gamma, natomiast w ramieniu chemioterapii najlepsze dopasowanie zapewniał model log-logistyczny. Jednak w ocenie wizualnej żaden z modeli nie wykazał odpowiedniego dopasowania, zarówno dla ocenianej interwencji jak i komparatora.

Modele sklejane (*spline*) dopasowane oddzielnie (*separately fitted*)

W kolejnym kroku przetestowano modele sklejane, dopasowane oddzielnie dla ramion PEMBRO+CHT i CHT. Wykresy funkcji hazardu dla każdego z modeli przedstawiono w załączniku (zob. Załącznik 14.3). Ocenę dopasowania według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli *spline* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Statystyki jakości dopasowania modeli sklejanych, dopasowanych oddzielnie, wg kryteriów AIC i BIC – PFS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

	AIC			BIC		
	1 węzeł	2 węzły	3 węzły	1 węzeł	2 węzły	3 węzły
PEMBRO+CHT						
Proporcjonalnych hazardów	4 454,2	4 432,8	4 432,1	4 467,5	4 450,5	4 454,3
Proporcjonalnych szans	4 464,7	4 439,0	4 429,6	4 478,0	4 456,7	4 451,8
Rozkład normalny	4 490,4	4 438,2	4 428,7	4 503,7	4 455,9	4 450,9

	AIC			BIC		
	1 węzeł	2 węzły	3 węzły	1 węzeł	2 węzły	3 węzły
CHT						
Proporcjonalnych hazardów	4 421,2	4 375,6	4 368,3	4 434,5	4 393,3	4 390,4
Proporcjonalnych szans	4 405,5	4 387,4	4 367,0	4 418,8	4 405,1	4 389,1
Rozkład normalny	4 439,6	4 390,6	4 367,2	4 452,9	4 408,3	4 389,4

W oparciu o ocenę według kryteriów AIC i BIC oraz oceną wizualną uznano, że **najlepszym dopasowaniem** dla ramienia PEMBRO+CHT wykazuje się **modelowanie z założeniem rozkładu normalnego o 3 węzłach**, natomiast dla ramienia samej CHT dwulekowej – **model proporcjonalnych szans o 3 węzłach**.

Modele wybrane do analizy podstawowej

W oparciu o kryteria AIC/BIC oraz wizualną ocenę wykresów krzywych, w analizie podstawowej uwzględniono oddzielnie dopasowane modele sklejane: z rozkładem normalnym o 3 węzłach dla PEMBRO+CHT oraz proporcjonalnych szans o 3 węzłach dla CHT. Porównanie odsetków przeżyć dla podstawowych modeli względem estymatorów Kaplana-Meiera w wybranych punktach czasowych w horyzoncie badania przedstawia Tabela 21.

Tabela 21. Odsetki PFS w wybranych punktach czasowych – estymator Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-859 vs modele sklejane przyjęte w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

Krzywa PFS	Odsetek PFS							Mediana PFS
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	60 mies.	
PEMBRO+CHT								
Estymator KM	54,4%	29,4%	21,3%	18,7%	15,7%	14,2%	14,2%	6,9 mies.
Sklejany (normalny, 3 węzły)	58,3%	29,1%	21,2%	18,2%	15,7%	14,4%	13,5%	6,9 mies.
CHT								
Estymator KM	43,4%	18,4%	10,7%	8,1%	6,9%	6,9%	6,9%	5,6 mies.
Sklejany (szans, 3 węzły)	45,8%	17,3%	11,7%	9,6%	7,5%	6,4%	5,6%	5,5 mies.

Odsetki przeżycia wolnego od progresji w horyzoncie 5-letnim oraz mediany PFS dla podstawowych modeli sklejanych były zbliżone do estymacji Kaplana-Meiera.

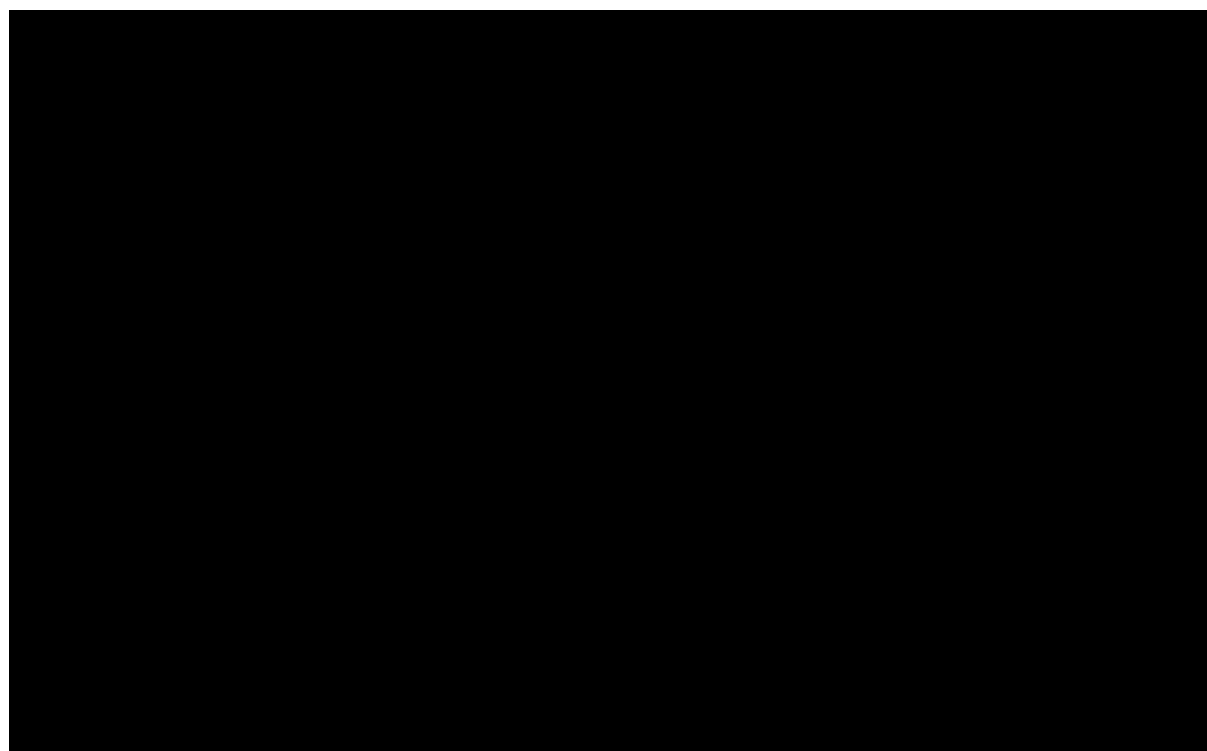
Parametry podstawowych modeli PFS przedstawia Tabela 22, a przebieg przeżycia całkowitego dla ocenianej interwencji oraz komparatora zobrazowano na poniższych wykresach (PEMBRO+CHT – Wykres

22; CHT – Wykres 23. Szczegółowe wartości parametrów innych testowanych modeli są dostępne w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'Parametric model parameters'), stanowiącej załącznik do wniosku.

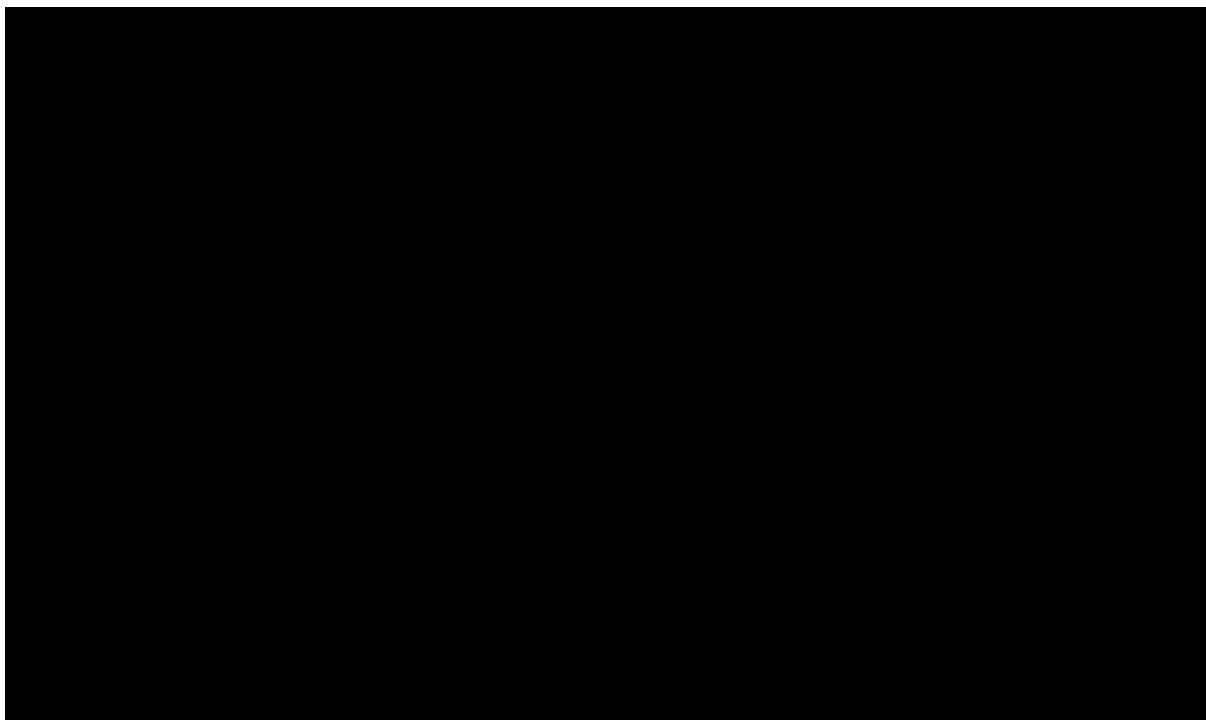
Tabela 22. Wartości parametrów podstawowych modeli PFS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

Parametr	PEMBRO+CHT	CHT
Typ modelu sklejanego	Rozkład normalny, z 3 węzłami	Proporcjonalnych szans, z 3 węzłami
Parametr 1 (g0)	-2,93	-5,72
Parametr 2 (g1)	0,79	1,98
Parametr 3 (g2)	0,19	0,97
Parametr 4 (g3)	-0,95	-3,49
Parametr 5 (g4)	0,86	2,79

Wykres 22. Podstawowa krzywa PFS dla PEMBRO+CHT: model sklepany z rozkładem normalnym z 3 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 23. Podstawowa krzywa PFS dla CHT: model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



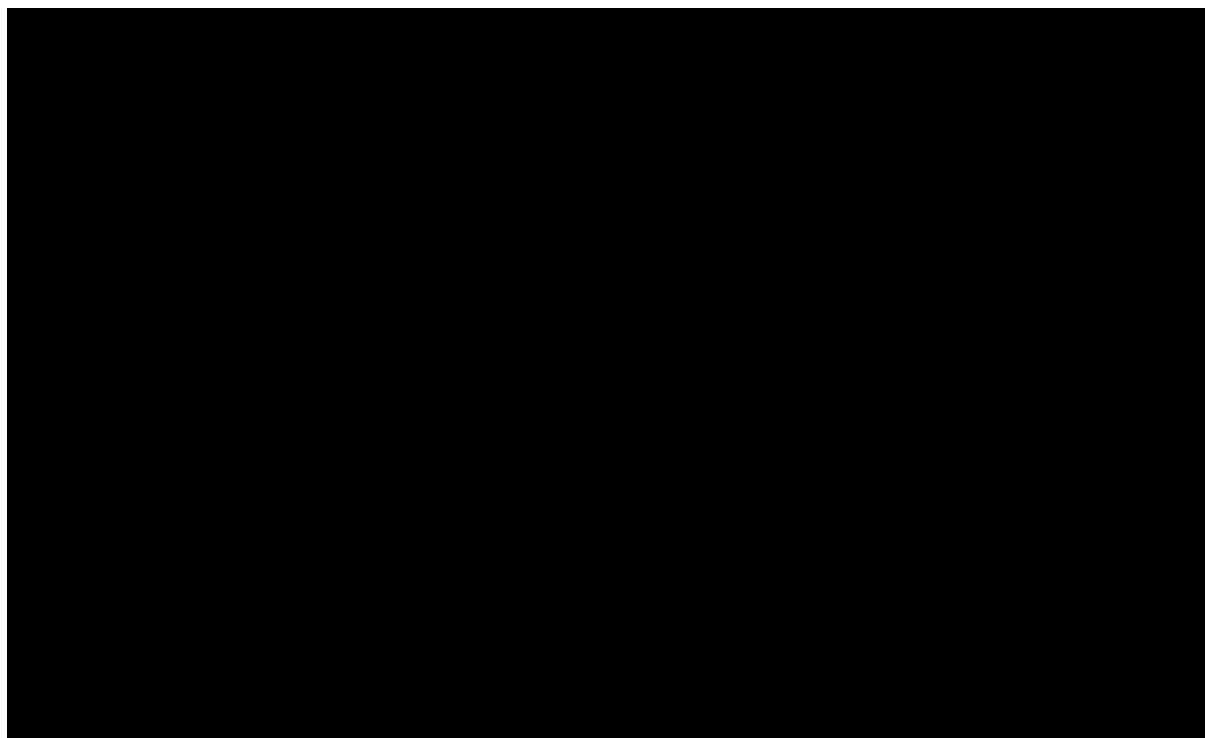
Ponieważ zgon stanowi z definicji jedno ze zdarzeń PFS, wartość krzywej przeżycia wolnego od progresji nie powinna w żadnym punkcie czasowym przekraczać wartości krzywej przeżycia całkowitego (OS). Dla dopasowanych modeli podstawowych, krzywe PFS i OS przecinają się w 248 cyklu (po ok. 57 mies.) w ramieniu PEMBRO+CHT i w 264 cyklu (po ok. 61 mies.) w ramieniu CHT. Aby zapobiec występowaniu ww. zjawiska, w modelu wprowadzono ograniczenie wartości krzywych PFS do minimum z wartości obu krzywych (OS i PFS).

5.2.2.2 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT – analiza minimalizacji kosztów)

Proces dopasowania modelu PFS dla wnioskowanej technologii w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 był analogiczny jak dla populacji analizy użyteczności kosztów (por. Rozdział 5.2.2.1) – na podstawie kryteriów AIC/BIC, wizualnej oceny krzywych oraz wiarygodności długookresowych projekcji przeżycia, w analizie podstawowej wybrano oddzielnie dopasowany dla PEMBRO+CHT model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami. Parametry podstawowego modelu PFS przedstawia Tabela 23, a przebieg przeżycia wolnego od progresji dla ocenianej interwencji zobrazowano na poniższym wykresie (Wykres 24). Szczegółowe wartości parametrów innych testowanych modeli są dostępne w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'Parametric model parameters'), stanowiącej załącznik do wniosku.

Tabela 23. Wartości parametrów podstawowego modelu PFS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

Parametr	PEMBRO+CHT
Typ modelu sklejanego	Proporcjonalnych szans, z 3 węzłami
Parametr 1 (g0)	-6,39
Parametr 2 (g1)	2,07
Parametr 3 (g2)	0,50
Parametr 4 (g3)	-1,57
Parametr 5 (g4)	1,31

Wykres 24. Podstawowa krzywa PFS dla PEMBRO+CHT: model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

Porównanie odsetków PFS dla modelu podstawowego względem estymatora Kaplana-Meiera w wybranych punktach czasowych w horyzoncie badania przedstawia Tabela 24.

Tabela 24. Odsetki PFS w wybranych punktach czasowych – estymator Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-859 vs model sklepany przyjęty w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

Krzywa PFS	Odsetek PFS							Mediana PFS
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	60 mies.	
PEMBRO+CHT								
Estymator KM	56,6%	33,1%	23,9%	21,4%	19,4%	18,1%	18,1%	7,1 mies.
Sklejany (szans, 3 węzły)	59,8%	32,1%	24,7%	21,9%	19,6%	18,5%	17,3%	7,4 mies.

Odsetki przeżycia wolnego od progresji w horyzoncie 5-letnim oraz mediany PFS dla podstawowego modelu sklepanego były bardzo zbliżone do estymacji Kaplana-Meiera.

Zgodnie z założeniem CMA równoważnej skuteczności klinicznej pembrolizumabu i niwolumabu, krzywe PFS dla NIVO+CHT i PEMBRO+CHT są jednakowe, tj. krzywą dla NIVO+CHT wyznaczano wychodząc od krzywej referencyjnej (PEMBRO+CHT) i przyjmując wartość hazardu względnego zgonu równą 1. Należy przy tym zaznaczyć, że wybór modelu PFS w CMA – choć wpływa na całkowite koszty porównywanych strategii, w szczególności ponoszone po wystąpieniu progresji choroby – nie ma znaczenia dla kosztu inkrementalnego, gdyż wszystkie koszty niezwiązane z leczeniem pierwszej linii są nieróżniące między NIVO+CHT i PEMBRO+CHT.

Podobnie jak dla populacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (zob. Rozdział 5.2.2.1), w modelu wprowadzono ograniczenie wartości krzywych PFS do minimum z OS i PFS, co gwarantowało, że wartość krzywej przeżycia wolnego od progresji nie przekraczała w żadnym punkcie czasowym wartości krzywej przeżycia całkowitego (dla dopasowanych modeli podstawowych, krzywe PFS i OS przecinały się w 250 cyklu, tj. po ok. 57 mies.).

5.2.3 Krzywe czasu trwania leczenia (ToT)

5.2.3.1 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (porównanie PEMBRO+CHT vs CHT – analiza użyteczności/efektywności kosztów)

Czas trwania leczenia (ToT, z ang. *time on treatment*), wykorzystano w modelu do obliczania kosztów związanych z terapią pierwszej linii z zastosowaniem porównywanych technologii. Krzywe Kaplana-Meiera ToT badania KEYNOTE-859 były kompletne, tj. odsetek pacjentów pozostających na leczeniu na koniec okresu obserwacji wyniósł 0% dla każdej substancji czynnej. Ze względu jednak na fakt, że czas stosowania porównywanych interwencji w badaniu KEYNOTE-859 był ograniczony maksymalną liczbą cykli pembrolizumabu/placebo i CHT (35 cykli 3-tygodniowych), wykorzystanie w modelu pełnych

krzywych Kaplana-Meiera w sytuacji braku ograniczenia maksymalnego czasu leczenia we wnioskowanym programie lekowym, uznano za nieuzasadnione. W związku z tym, do danych ToT z badania rejestracyjnego dopasowano szereg modeli parametrycznych standardowo stosowanych w analizach przeżycia: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Dopasowanie przeprowadzono oddzielnie dla każdej substancji czynnej uwzględnionej w ramionach interwencji i komparatora (kolejno: pembrolizumabu, kapecytabiny w schemacie CAPOX, oksaliplatyny w schemacie CAPOX, 5-fluorouracylu w schemacie CAPOX, 5-fluorouracylu w schemacie FP, cisplatyny w schemacie FP), co umożliwiło bardziej precyzyjne oszacowanie kosztów ponoszonych w okresie stosowania porównywanych interwencji.

Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Wykresy poszczególnych krzywych przedstawiono w załączniku 14.4.1.

Tabela 25. Wartości parametrów krzywych ToT oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

	wykładniczy	Weibulla	log-logistyczny	log-normalny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
Pembrolizumab (PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-3,65	-0,08	0,21	2,94	0,00	-0,19	4,02
Parametr 2	-	3,62	3,18	0,50	-3,75	-3,83	-0,19
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,88
AIC	5 718,30	5 714,80	5 872,30	5 981,40	5 715,80	5 705,40	5 675,00
BIC	5 722,80	5 723,70	5 881,10	5 990,20	5 724,70	5 714,20	5 688,20
Kapecytabina (CAPOX, PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-3,56	0,11	0,49	3,09	0,00	0,17	3,60
Parametr 2	-	3,60	3,19	0,15	-3,70	-3,38	-0,11
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,00
AIC	4 735,43	4 727,40	4 784,35	4 830,34	4 729,71	4 727,97	4 729,40
BIC	4 739,68	4 735,92	4 792,87	4 838,85	4 738,23	4 736,49	4 742,17
Oksaliplatyna (CAPOX, PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-2,89	0,21	0,51	2,42	0,01	0,18	3,06
Parametr 2	-	2,94	2,69	0,34	-3,10	-2,71	-0,27
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,35
AIC	4 070,19	4 040,71	4 204,79	4 375,27	4 042,27	4 062,15	4 017,48
BIC	4 074,45	4 049,24	4 213,31	4 383,79	4 050,79	4 070,67	4 030,26

	wykładniczy	Weibulla	log-logistyczny	log-normalny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
5-fluorouracyl (FP, PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-3,34	0,11	0,54	2,88	0,00	0,20	3,30
Parametr 2	-	3,38	2,97	0,10	-3,42	-3,14	-0,08
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	0,82
AIC	766,06	766,30	771,78	777,68	767,59	765,90	767,77
BIC	768,54	771,25	776,74	782,64	772,55	770,85	775,20
Cisplatyna (FP, PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-2,64	0,55	0,75	2,32	0,09	0,55	2,87
Parametr 2	-	2,72	2,55	0,14	-3,61	-2,09	-0,73
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,70
AIC	635,32	609,00	644,60	679,80	593,14	623,94	597,90
BIC	637,80	613,95	649,56	684,76	598,10	628,89	605,33

Tabela 26. Wartości parametrów krzywych ToT oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

	wykładniczy	Weibulla	log-logistyczny	log-normalny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
Kapecytabina (CAPOX, CHT)							
Parametr 1	-3,38	0,20	0,62	2,99	0,01	0,35	3,39
Parametr 2	-	3,45	3,09	0,03	-3,52	-3,03	-0,18
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	0,85
AIC	4 594,06	4 563,21	4 601,63	4 653,03	4 585,67	4 560,76	4 562,74
BIC	4 598,32	4 571,74	4 610,16	4 661,56	4 594,21	4 569,29	4 575,54
Oksaliplatyna (CAPOX, CHT)							
Parametr 1	-2,89	0,25	0,57	2,47	0,01	0,27	3,05
Parametr 2	-	2,96	2,70	0,28	-3,11	-2,63	-0,29
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,28
AIC	4 099,37	4 056,43	4 200,70	4 378,47	4 070,14	4 080,09	4 043,03
BIC	4 103,64	4 064,96	4 209,23	4 387,00	4 078,68	4 088,62	4 055,83
5-fluorouracyl (FP, CHT)							
Parametr 1	-3,19	0,05	0,47	2,68	0,00	0,10	3,14
Parametr 2	-	3,21	2,79	0,17	-3,19	-3,09	-0,02
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	0,84
AIC	739,90	741,56	748,08	753,95	741,90	741,36	743,14
BIC	742,38	746,52	753,03	758,91	746,85	746,32	750,58

	wykładniczy	Weibulla	log-logistyczny	log-normalny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
Cisplatyna (FP, CHT)							
Parametr 1	-2,59	0,34	0,49	2,14	0,09	0,23	2,94
Parametr 2	-	2,65	2,44	0,34	-3,61	-2,36	-0,78
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	2,34
AIC	633,30	623,93	663,99	689,87	595,04	632,63	599,02
BIC	635,78	628,88	668,94	694,83	600,00	637,59	606,45

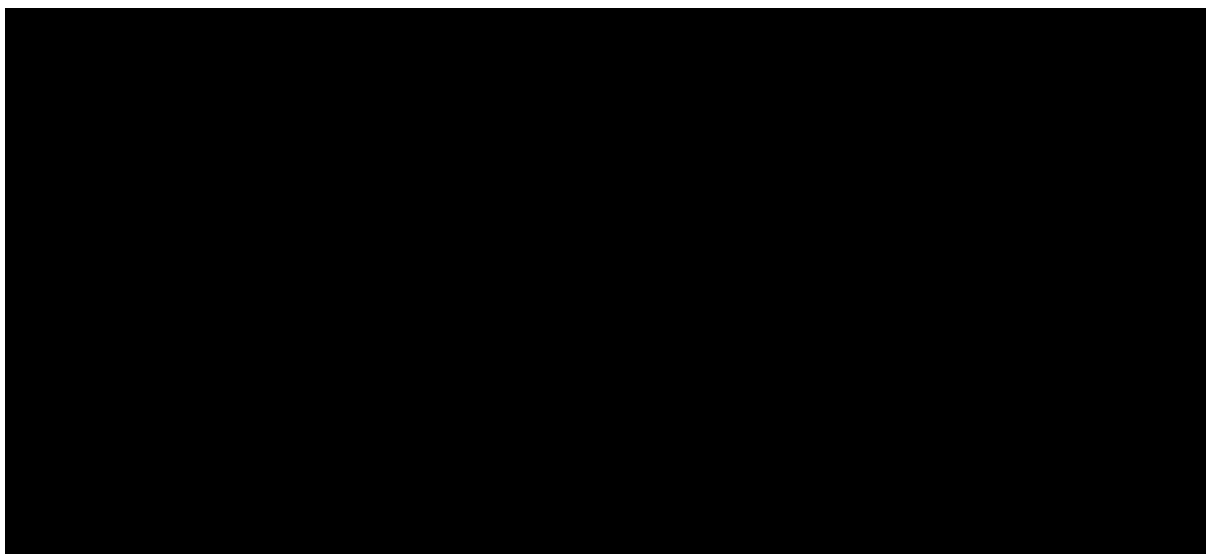
Do analizy podstawowej wybrano modele parametryczne, wykazujące się najlepszym dopasowaniem według oceny kryteriów AIC i BIC. Przyjęte rozkłady czasu stosowania każdej z substancji czynnych w zależności od ramienia leczenia, podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 27. Rozkłady krzywych parametrycznych ToT przyjęte w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).

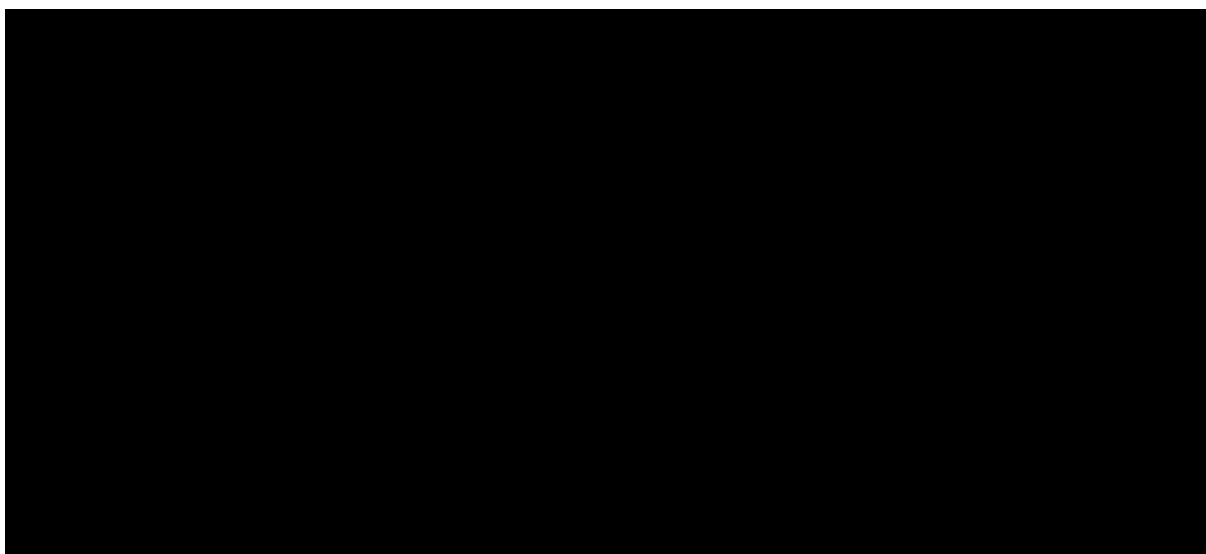
Schemat leczenia	Substancja czynna	Wybrany model parametryczny
PEMBRO+CHT	Pembrolizumab	uogólniony gamma
	Kapecytabina	Weibulla
	Oksaliplatyna	uogólniony gamma
	5-fluorouracyl	gamma
	Cisplatyna	Gompertza
CHT	Kapecytabina	gamma
	Oksaliplatyna	uogólniony gamma
	5-fluorouracyl	wykładniczy
	Cisplatyna	Gompertza

Wykresy podstawowych krzywych ToT przedstawiono poniżej, kolejno dla wnioskowanej technologii (zob. Wykres 25) i komparatora (zob. Wykres 26).

Wykres 25. Wykresy krzywych parametrycznych ToT dla PEMBRO+CHT, przyjętych w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Wykres 26. Wykresy krzywych parametrycznych ToT dla CHT, przyjętych w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).



Przedstawione powyżej modele przyjęto w analizie podstawowej, natomiast w analizie wrażliwości testowano alternatywne krzywe parametryczne dla pembrolizumabu o akceptowalnej jakości dopasowania do danych z *KEYNOTE-859*.

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

5.2.3.2 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (porównanie PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT – analiza minimalizacji kosztów)

Dopasowanie krzywych czasu leczenia w ramieniu PEMBRO+CHT przeprowadzono analogicznie jak dla populacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (por. Rozdział 5.2.3.1), wybierając do analizy podstawowej modele z najlepszym dopasowaniem wg kryteriów statystycznych (AIC/BIC).

W związku z wykazaną w AKL KEYTRUDA 2025 zbliżoną efektywnością kliniczną pembrolizumabu i niwolumabu oraz faktem, że główne kryteria zakończenia leczenia skojarzonego immunoterapią i chemioterapią są ściśle związane ze skutecznością (progresja choroby, pogorszenie stanu sprawności) i bezpieczeństwem leczenia (nieakceptowalna toksyczność), w analizie minimalizacji kosztów przyjęto wspólne rozkłady czasu leczenia dla schematów PEMBRO+CHT i NIVO+CHT, tj. do krzywych dopasowanych dla strategii PEMBRO+CHT zastosowano hazard względny (HR) równy 1. Dodatkowo, zgodnie z kryteriami czasu trwania leczenia niwolumabem w istniejącym programie B.58, krzywą ToT dla niwolumabu ucięto po dwóch latach leczenia (dla pozostałych substancji czynnych nie zastosowano ograniczeń dotyczących maksymalnego czasu leczenia). Oznacza to, że średni czas stosowania pembrolizumabu jest dłuższy niż niwolumabu, co – biorąc pod uwagę, że zbliżoną efektywność obu immunoterapii wykazano w oparciu o badania, w których pembrolizumab stosowano maksymalnie przez 35 cykli (ok. 2 lata) – można uznać za założenie konserwatywne.

Dla schematu FOLFOX (stosowanego jedynie w skojarzeniu z niwolumabem), czas trwania chemioterapii przyjęto na podstawie krzywych dopasowanych dla schematów CHT stosowanych z pembrolizumabem w badaniu KEYNOTE-859 według następujących założeń:

- czas leczenia leukoworyną i 5-FU jest równy czasowi leczenia 5-FU w schemacie FP,
- czas leczenia oksaliplatyną jest równy czasowi leczenia oksaliplatyną w schemacie CAPOX.

Ocenę dopasowania krzywych według kryteriów AIC i BIC dla poszczególnych modeli parametrycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Wykresy poszczególnych krzywych przedstawiono w załączniku 14.4.2.

Tabela 28. Wartości parametrów krzywych ToT oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

	wykładniczy	Weibulla	log-logistyczny	log-normalny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
Pembrolizumab (PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-3,71	-0,10	0,18	2,98	0,00	-0,22	4,46
Parametr 2	-	3,67	3,22	0,52	-3,82	-3,93	-0,60

	wykładniczy	Weibulla	log-logistyczny	log-normalny	Gompertza	gamma	uogólniony gamma
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	3,30
AIC	3 574,50	3 570,80	3 669,00	3 727,70	3 573,40	3 563,70	3 535,40
BIC	3 578,40	3 578,70	3 676,90	3 735,60	3 581,30	3 571,60	3 547,30
Kapecytabina (CAPOX, PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-3,61	0,07	0,43	3,09	0,00	0,10	3,65
Parametr 2	-	3,64	3,19	0,18	-3,72	-3,51	-0,07
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,02
AIC	2 961,99	2 961,84	2 999,58	3 014,47	2 960,90	2 962,02	2 963,82
BIC	2 965,77	2 969,40	3 007,14	3 022,03	2 968,46	2 969,58	2 975,16
Oksaliplatyna (CAPOX, PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-2,88	0,16	0,45	2,37	0,01	0,12	3,07
Parametr 2	-	2,92	2,65	0,37	-3,10	-2,76	-0,25
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,41
AIC	2 522,47	2 512,33	2 614,82	2 707,41	2 507,52	2 521,77	2 495,84
BIC	2 526,25	2 519,90	2 622,39	2 714,99	2 515,09	2 529,34	2 507,20
5-fluorouracyl (FP, PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-3,51	0,12	0,50	3,04	0,01	0,18	3,56
Parametr 2	-	3,55	3,14	0,13	-3,67	-3,32	-0,13
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,03
AIC	452,80	453,69	459,46	463,15	453,77	453,79	455,68
BIC	454,72	457,51	463,28	466,98	457,59	457,61	461,42
Cisplatyna (FP, PEMBRO+CHT)							
Parametr 1	-2,67	0,60	0,78	2,36	0,09	0,55	2,88
Parametr 2	-	2,75	2,61	0,18	-3,71	-2,11	-0,76
Parametr 3	-	-	-	-	-	-	1,68
AIC	361,92	345,65	367,77	391,53	334,61	356,20	339,03
BIC	363,83	349,48	371,60	395,35	338,43	360,03	344,77

Przyjęte w analizie podstawowej rozkłady czasu leczenia dla każdej z substancji czynnych podsumowano w kolejnej tabeli.

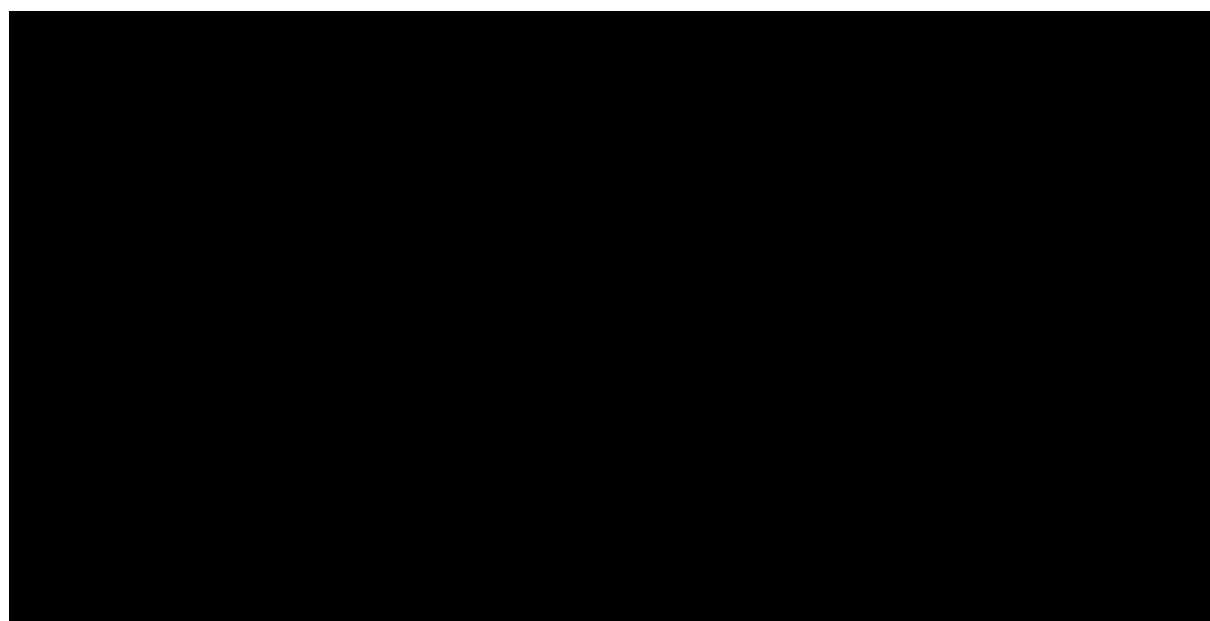
Tabela 29. Rozkłady krzywych parametrycznych ToT przyjęte w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Wybrany model parametryczny
PEMBRO+CHT	Pembrolizumab	Uogólniony gamma

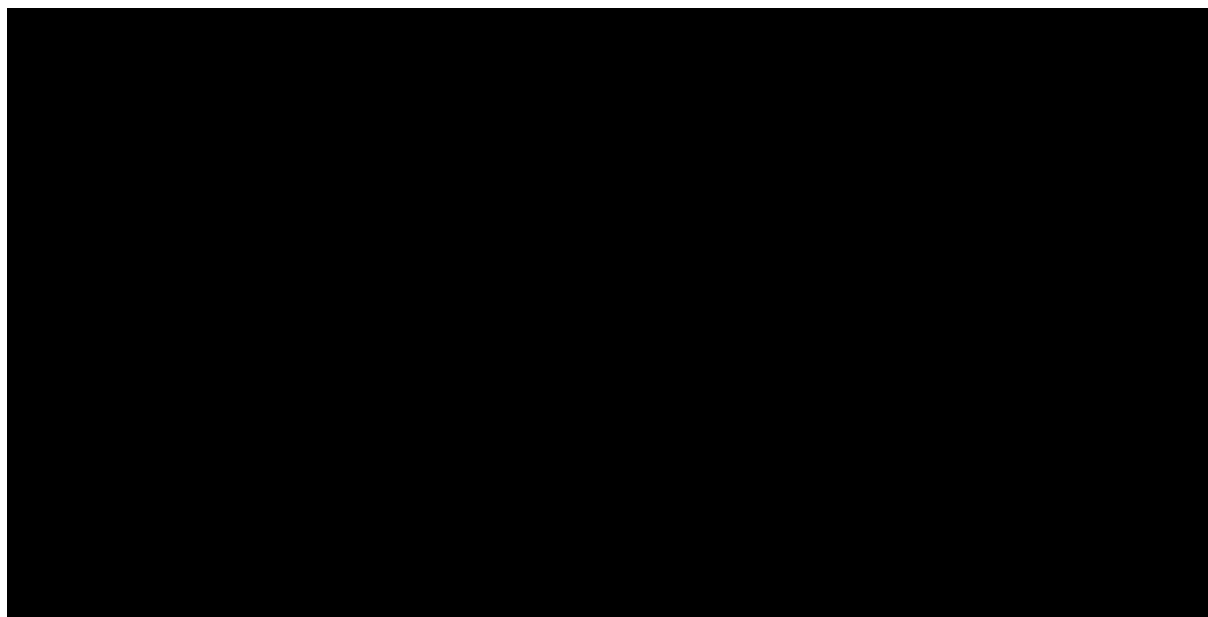
Schemat leczenia	Substancja czynna	Wybrany model parametryczny
	Kapecytabina	Gompertza
	Oksaliplatyna	Uogólniony gamma
	5-fluorouracyl	Wykładniczy
	Cisplatyna	Gompertza
	Niwolumab	HR = 1 względem PEMBRO ze schematu PEMBRO+CHT (pierwsze 2 lata leczenia), ToT = 0 po 2 latach leczenia
NIVO+CHT	Kapecytabina	HR = 1 względem CHT ze schematu PEMBRO+CHT
	Oksaliplatyna	
	5-fluorouracyl	
	Cisplatyna	

Wykresy podstawowych krzywych ToT przedstawiono poniżej, kolejno dla wnioskowanej technologii (zob. Wykres 27) i komparatora (zob. Wykres 28).

Wykres 27. Wykresy krzywych parametrycznych ToT dla PEMBRO+CHT, przyjętych w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).



Wykres 28. Wykresy krzywych parametrycznych ToT dla NIVO+CHT, przyjętych w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).



W analizie wrażliwości testowano alternatywne krzywe parametryczne czasu leczenia pembrolizumabem (gamma i wykładniczą) oraz krzywą składaną z estymatora Kaplana-Meiera (do 104 tygodnia), z ekstrapolacją wykładniczą (z hazardem zakończenia leczenia obliczonym na podstawie mediany ToT w badaniu *KEYNOTE-859*). Przewagą ww. podejścia nad zastosowaniem kompletnych krzywych Kaplana-Meiera jest wykorzystanie danych z badania *KEYNOTE-859* wyłącznie z okresu przed ukończeniem 35 cyklu leczenia, po którym pacjenci zgodnie z protokołem badania odstawiali leczenie.

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

5.3 Zdarzenia niepożądane (AEs)

W analizie kosztów uwzględniono zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym, które raportowano u co najmniej 3% chorych w którymkolwiek z ramion leczenia badania *KEYNOTE-859* (PEMBRO+CHT, CHT) w subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Liczby, częstości występowania, oraz średnie długości trwania epizodów AEs w badaniu przedstawiono w poniższej tabeli. Częstości i czasy trwania AEs przyjęto jako wspólne dla obu analiz (CUA/CEA i CMA), uznając, że nie powinny zależeć istotnie od poziomu ekspresji wg CPS.

Tabela 30. Częstość występowania oraz średnie długości trwania AEs ≥ 3 stopnia; KEYNOTE-859, podgrupa z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (CEM KEYTRUDA 2025) oraz CheckMate 649.

Zdarzenie niepożądane	PEMBRO+CHT (N = 618)			CHT (N = 617)			NIVO+CHT (N = 782)		
	Liczba zdarzeń	Częstość występowania *	Średni czas trwania AEs [dni]	Liczba zdarzeń	Częstość występowania *	Średni czas trwania AEs [dni]	Liczba zdarzeń	Częstość występowania *	Średni czas trwania AEs [dni] **
Niedokrwistość (anemia)	■	■	■	■	■	■	47	0,060	165,9
Neutropenia	■	■	■	■	■	■	121	0,155	32,9
Biegunka	■	■	■	■	■	■	35	0,045	35,6
Wymioty	■	■	■	■	■	■	17	0,022	26,7
Zmęczenie	■	■	■	■	■	■	30	0,038	175,4
Nudności	■	■	■	■	■	■	21	0,027	94,3
Hipokaliemia	■	■	■	■	■	■	0	0,000	16,4
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	■	■	■	■	■	■	12	0,015	478,7
Obwodowa neuropatia czuciowa	■	■	■	■	■	■	16	0,020	481,6

* liczba zdarzeń AEs / liczba pacjentów w badaniu (PEMBRO+CHT: N=618, CHT: N=618, NIVO+CHT: N=782)

** brak danych w publikacjach z badania CheckMate 649, przyjęto jak dla PEMBRO+CHT

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

6 Użyteczności stanów zdrowia

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

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

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności (*disutility*) związane z wystąpieniem epizodu zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub wyższym.

6.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

6.1.1 Cel

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

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

6.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

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

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

Tabela 31. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym GC lub GEJ.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego GC lub GEJ.	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia

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

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

Tabela 32. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym GC lub GEJ (*PubMed*).

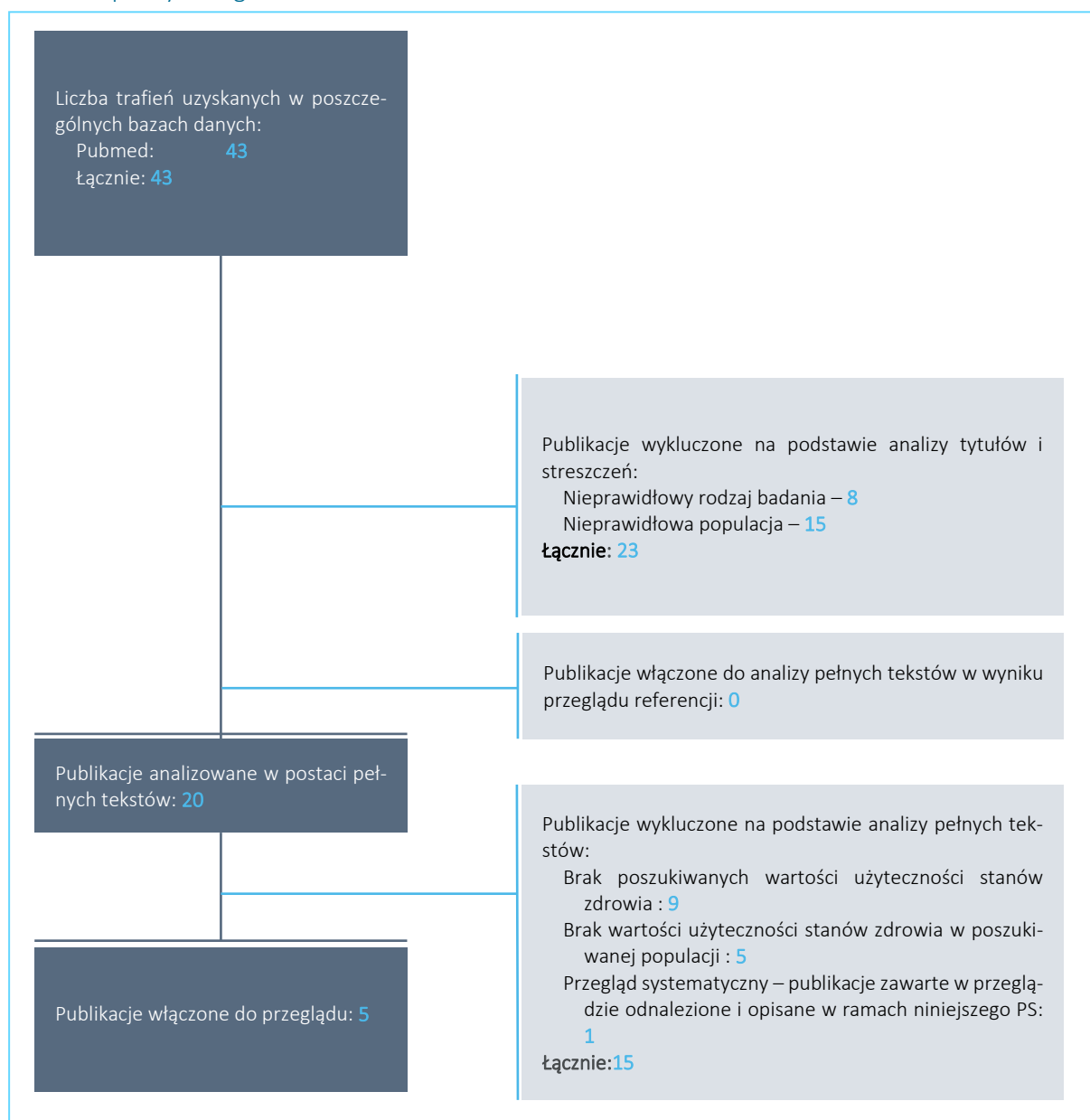
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	gastric OR "stomach" OR "esophagogastric junction" OR "gastroesophageal junction" OR "gastro-oesophageal junction"	490 642
2	cancer OR neoplasm OR adenocarcinoma	5 458 771
3	#1 AND #2	204 540
4	advanced OR metastatic OR unresectable	3 137 748
5	#3 AND #4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

W wyniku zastosowania opisanej powyżej strategii wyszukiwania uzyskano 43 wyniki.

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

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

Wykres 29. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.



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

Tabela 33. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane średnie wartości użyteczności
<i>Al-Batran 2016</i>	Ocena jakości życia pacjentów leczonych w wieloośrodkowym badaniu RCT III fazy <i>RAINBOW</i>	Pacjenci z leczonym wcześniej zaawansowanym GC lub GEJ, otrzymujący ramucyrumab w skojarzeniu z paklitaksellem lub PBO+paklitaksel	EQ-5D-3L	Stan po progresji: • ramucyrumab+paklitaksel (n=323): 0,74 (SD: 0,23) • placebo+paklitaksel (n=323): 0,73 (SD: 0,25)
<i>Curran 2009</i>	Ocena jakości życia pacjentów leczonych w wieloośrodkowym badaniu RCT III fazy	Chorzy na zaawansowanego GC lub GEJ, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii paliatywnej, otrzymujący irynotekan w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym lub cisplatyną z 5-fluorouracylem	EQ-5D	Stan w trakcie leczenia: • irynotekan+5-fluorouracyl+kwas folinowy (n=86): 0,76 (SD: 0,23) • cisplatyna+5-fluorouracyl (n=66): 0,66 (SD: 0,27)
<i>Martin 2018</i>	Ocena jakości życia pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka opornym na leczenie w badaniu RCT II fazy <i>INTEGRATE</i>	Pacjenci z zaawansowanym GC opornym na leczenie, otrzymujący regorafenib (REG) lub placebo (PBO)	EQ-5D	Stan w trakcie leczenia: • tydzień 0: ○ REG (n=88): 0,73 ○ PBO (n=48): 0,72 • tydzień 4: ○ REG (n=63): 0,68 ○ PBO (n=29): 0,73 • tydzień 8: ○ REG (n=41): 0,60 ○ PBO (n=11): 0,64 • tydzień 12[^]: ○ REG (n=27): 0,66 • tydzień 16[^]: ○ REG (n=19): 0,69
<i>Mitani 2020</i>	Prospektywna ocena skuteczności i bezpieczeństwa zmodyfikowanej terapii FOLFOX6 u pacjentów z rakiem żołądka opornym na leczenie	Chorzy na potwierdzonego histopatologicznie zaawansowanego GC, u których stosowano wcześniej leczenie fluoropirymidynami i cisplatyną oraz taksanami lub irynotekanem; pacjentom podawano oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i l-leukoworyną (zmodyfikowany schemat FOLFOX6); N=33	EQ-5D	Mediana oceny jakości życia (wg kwestionariusza EQ-5D), stan w trakcie leczenia: • tydzień 0: 0,768 • tydzień 2: 0,730 • tydzień 4: 0,768 • tydzień 8: 0,774
<i>Soni 2021</i>	Ocena <i>real-world</i> chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka/GEJ, leczonych w Wielkiej Brytanii	Chorzy na zaawansowanego GC lub GEJ, leczeni niwolumabem (bez względu na linię leczenia)	EQ-5D-3L	• ocena wyjściowa wśród pacjentów, którzy wypełnili formularz EQ-5D na początku badania (n=72): 0,794 • ocena wśród pacjentów, którzy wypełnili formularz EQ-5D na początku badania oraz co najmniej jeden raz w trakcie obserwacji: ○ ocena wyjściowa (n=59): 0,795

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja	Metoda pomiaru użyteczności	Podane średnie wartości użyteczności
				o tydzień 8 (n=26): 0,831
				o tydzień 16 (n=11): 0,870
				o tydzień 24 (n=3): 0,793

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

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

Nie odnaleziono publikacji zawierającej adekwatny zestaw użyteczności stanów zdrowia, wobec czego do analizy wykorzystano wartości użyteczności z badania *KEYNOTE-859* (dane niepublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem) – szczegóły w rozdziale poniżej.

6.2 Użyteczności przyjęte w modelu ekonomicznym

Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem w badaniu rejestracyjnym *KEYNOTE-859* (Rha 2023; data odcięcia danych: 22 sierpnia 2023 r.) przeprowadzano za pomocą kwestionariusza QLQ-C30. Wyniki oceny jakości życia przeliczono następnie według skali EQ-5D (CEM KEYTRUDA 2025, dane niepublikowane).

6.2.1 Użyteczności stanów zdrowia

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

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

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

Na potrzeby adaptacji polskiej modelu, użyteczności z badania *KEYNOTE-859* zostały obliczone przez autorów modelu z uwzględnieniem polskiego zestawu norm użyteczności (*value set*) dla kwestionariusza EQ-5D-5L, uzyskanego za pomocą metody handlowania czasem (*Golicki 2021*). Użyteczności w stanach PFS i progresji choroby, uzyskane w subpopulacji badania *KEYNOTE-859* z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , ze względu na stosowaną interwencję, przedstawia Tabela 34.

Tabela 34. Użyteczności stanów zdrowia w subpopulacji badania *KEYNOTE-859* z ekspresją PD-L1 CPS, dla polskiego zestawu użyteczności.

Stan zdrowotny	PEMBRO+CHT, n = 598	CHT, n = 600	Populacja łączna (<i>pooled data</i>), n = 1 198
Stan wolny od progresji choroby (PFS)	■	■	■
Stan po progresji choroby (PD)	■	■	■

W analizie podstawowej, dla obu strategii leczenia przyjęto jednakowe, uśrednione dla ramion badania *KEYNOTE-859* wartości użyteczności (■), tj. założono, że nieznaczące numeryczne różnice użyteczności w badaniu są nieistotne (zob. Tabela 35).

Tabela 35. Użyteczności stanów zdrowia dla polskiego zestawu użyteczności (analiza podstawowa)

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	źródło
Stan wolny od progresji choroby (PFS)	■	Połączone wyniki dla ramion PEMBRO+CHT i CHT badania <i>KEYNOTE-859</i> (podgrupa z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1) ; polski zestaw norm użyteczności (<i>Golicki 2021</i>)
Stan po progresji (PD)	■	

W ramach oddzielnego scenariusza AW testowano ponadto użyteczności z badania *KEYNOTE-859* dla europejskich norm użyteczności otrzymanych metodą *crosswalk* (zob. Tabela 36). ■

■). Należy przy tym podkreślić, że wykorzystanie w analizie podstawowej polskiego zestawu norm użyteczności jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych oceny technologii medycznych *AOTMiT 2016*.

Tabela 36. Użyteczności stanów zdrowia dla norm europejskich (analiza wrażliwości)

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	źródło
Stan wolny od progresji choroby (PFS)	■	Połączone wyniki dla ramion PEMBRO+CHT i CHT badania <i>KEYNOTE-859</i> (podgrupa z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1); europejskie normy użyteczności (metoda <i>crosswalk</i>)
Stan po progresji (PD)	■	

W analizie podstawowej uwzględniono obniżenie użyteczności związane ze zwiększającym się wiekiem modelowanej kohorty w horyzoncie dożywności. W tym celu w każdym cyklu modelu wyjściowe

użyteczności stanów zdrowia mnożono w każdym cyklu modelu przez mnożniki, obliczone jako iloraz średniej użyteczności (ważonej strukturą płci kohorty modelu) w populacji ogólnej w danej grupie wiekowej i średniej użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w KEYNOTE-859 (55-64 lat). Innymi słowy przyjęto, że użyteczności wyjściowe odpowiadają grupie wiekowej zgodnej ze średnim wiekiem w badaniu (60,1 lat), a wraz z przekroczeniem kolejnych kategorii wiekowych (65-74, 75+) użyteczności te będą zmniejszać się proporcjonalnie do spadku obserwowanego w populacji ogólnej. Średnie użyteczności wg wieku w populacji ogólnej w Polsce zaczerpnięto z badania *Golicki 2021*. Dane źródłowe i obliczone na ich podstawie mnożniki użyteczności związane z wiekiem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (*Golicki 2021*).

Przedział wiekowy	Średnia użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)	Średnia użyteczność w populacji ogólnej (kobiety)	Średnia użyteczność w populacji ogólnej (ważona *)	Mnożnik użyteczności stanów zdrowotnych **
55-64 lat	0,908	0,890	0,903	1
65-74 lat	0,845	0,880	0,855	0,948
≥ 75 lat	0,749	0,780	0,758	0,840

* ważona rozkładem płci w modelowanej kohorcie (70,4% - mężczyźni, 29,6% - kobiety; zob. Tabela 7)

** iloraz średniej użyteczności w populacji ogólnej (ważonej strukturą płci w modelu) w danej grupie wiekowej oraz średniej użyteczności w populacji ogólnej w grupie wiekowej odpowiadającej średniemu wiekowi pacjentów w KEYNOTE-859 (55-64 lat)

Jak wcześniej wspomniano, w analizie wrażliwości testowano także scenariusz z naliczaniem użyteczności według zdefiniowanych kategorii czasu do zgonu (*time-to-death*). W danym tygodniowym cyklu proporcja pacjentów w każdej kategorii zależała od modelowanego czasu przeżycia całkowitego (OS) w każdym z ramion leczenia. Podejście oparte na czasie do zgonu może wykazywać się lepszym dopasowaniem do większej liczby stanów zdrowia oraz uchwycić spadek jakości życia, którego doświadczają pacjenci w okresie poprzedzającym zgon (utrata jakości życia w stanach zdrowotnych zwykle wzrasta w miarę zbliżania się pacjenta momentu zgonu). W analizie przyjęto te same wartości do ramienia interwencji oraz komparatora. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności wg kategorii czasu do zgonu, otrzymane w subpopulacji z ekspresją CPS ≥1 badania KEYNOTE-859, z zastosowaniem polskich norm użyteczności (*Golicki 2021*). Podobnie jak w analizie podstawowej, dla obu strategii leczenia w modelu przyjęto wspólne użyteczności obliczone dla połączonych ramion badania (zob. Tabela 38).

Tabela 38. Użyteczności stanów zdrowia zależne od czasu do zgonu (analiza wrażliwości).

Czas do zgonu	PEMBRO+CHT, n = 598	CHT, n = 600	Populacja łączna (<i>pooled data</i>), n = 1 198
od 0 do 29 dni	■	■	■
od 30 do 179 dni	■	■	■

Czas do zgonu	PEMBRO+CHT, n = 598	CHT, n = 600	Populacja łączna (pooled data), n = 1 198
od 180 do 359 dni *	■	■	■
powyżej 360 dni *	■	■	■

* w analizie uwzględniono dodatkowo ograniczenie, że użyteczności nie mogą przekraczać użyteczności w populacji ogólnej dla średniego początkowego wieku pacjentów w modelu (■), tj. dla stanów „od 180 do 359 dni” i „powyżej 360 dni” przyjęto wartości równe ■

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

6.2.2 Redukcja użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych st. ≥3

W modelu uwzględniono obniżenie użyteczności spowodowane wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Wartość utraty użyteczności obliczono jako różnicę średniej użyteczności w okresie raportowania dowolnego zdarzenia niepożądanego st. 3/4 oraz średniej użyteczności w okresie wolnym od występowania AEs st. 3/4 w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniu KEYNOTE-859, z wykorzystaniem polskiego zestawu użyteczności (zob. Tabela 39).

Tabela 39. Użyteczności EQ-5D (polski zestaw użyteczności) w podgrupie ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniu KEYNOTE-859, zależnie od występowania AEs stopnia 3+.

Stan	PEMBRO+CHT, n = 598	CHT, n = 600	Populacja łączna (pooled data), n = 1 198
W trakcie AEs st. 3+	■	■	■
Bez AEs st. 3+	■	■	■
Różnica (disutility)	■	■	■

Utrata użyteczności z powodu AEs wyniosła ■ (PEMBRO+CHT) i ■ (CHT); w analizie przyjęto wspólną dla obu ramion redukcję użyteczności na poziomie ■ za epizod, uznając że parametr ten nie powinien istotnie zależeć od rodzaju leczenia, a jedynie od wystąpienia AEs. Łączną utratę QALY związaną z wystąpieniem AEs (-0,0042 w ramieniu PEMBRO+CHT oraz -0,0030 w ramieniu CHT) obliczono jako sumę iloczynów: utraty użyteczności z powodu AEs ■, częstości występowania AEs na pacjenta, oraz średniego czasu trwania poszczególnych zdarzeń przeliczonego na lata (zob. Rozdział 5.3, Tabela 30).

7 Parametry kosztowe

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

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

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

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

- obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 lipca 2025 r. (MZ 17/06/2025),
- platforma zakupowa dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*),
- komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r. (DGL 27/08/2025)
- dane otrzymane od NFZ w ramach wniosku o udostępnienie informacji publicznej (znak sprawy NFZ-DGL.0143.81.2025, 2025.296251.ANDY), dotyczące liczby i wartości zrefundowanych opakowań leku Opdivo w okresie styczeń-kwiecień 2025 r.

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

Tabela 40. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (wycena punktów rozliczeniowych od 1 lipca 2024 r.).

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

Metodykę dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

7.1 Koszty jednostkowe substancji czynnych

W rozdziale omówiono oszacowanie kosztów jednostkowych poszczególnych leków uwzględnionych w analizie, tj. porównywanych interwencji stosowanych w pierwszej linii leczenia (pembrolizumab, niwolumab, chemioterapia) oraz substancji czynnych stosowanych w ramach dalszego leczenia.

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

Tabela 41. Koszty jednostkowe leku KEYTRUDA (MZ 17/06/2025, dane od Wnioskodawcy).

Prezentacja	Cena za 1 mg, z uwzględnieniem RSS	Cena za 1 mg, bez uwzględnienia RSS
KEYTRUDA 25 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]	149,28 zł

Aktualną cenę realną niwolumabu obliczono 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 i wartości zrefundowanych opakowań leku Opdivo w okresie styczeń-kwiecień 2025 r. (zob. Tabela 42).

Tabela 42. Liczba i wartość refundacji leku Opdivo w 2025 r. (dane NFZ).

Okres	Liczba zrefundowanych opakowań- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml (EAN 05909991220501)	Wartość refundacji [zł]- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml (EAN 05909991220501)	Liczba zrefundowanych opakowań- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml (EAN 05909991220518)	Wartość refundacji [zł]- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml (EAN 05909991220518)	Średnia wartość refundacji miligrama niwolumabu [zł]
sty.25	7 018,78	10 741 958,76	12 500,36	47 824 876,11	38,26
lut.25	6 178,93	9 456 597,32	11 286,91	43 185 508,10	38,26
mar.25	6 046,40	9 253 764,42	10 821,32	41 404 106,51	38,26
kwi.25	5 788,30	8 858 754,56	10 030,66	38 371 448,08	38,26
sty-kwi.2025	25 032,40	38 311 075,06	44 639,25	170 785 938,79	38,26

Otrzymana średnia cena jednostkowa (38,26 zł) jest zgodna ze średnią wartością refundacji miligrama niwolumabu wg publicznie dostępnych danych NFZ za 2024 r. (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV).

Substancje czynne stosowane w ramach chemioterapii (schematy FP, CAPOX i FOLFOX) są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2025). Ceny jednostkowe (za 1 mg) tych leków zaczerpnięto z ostatniego komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r.; DGL 27/08/2025), uwzględniając średnią cenę miligrama w 2025 r. (z okresu od stycznia do czerwca); zob. Tabela 43.

Tabela 43. Ceny jednostkowe substancji czynnych w katalogu chemioterapii (DGL 27/08/2025).

Substancja czynna	Cena jednostkowa
Cisplatyna	0,630497 zł/mg
5-fluorouracyl	0,013025 zł/mg
Oksaliplatyna	0,442750 zł/mg
Kapecytabina	0,002746 zł/mg
Folinian wapnia (leukoworyna)	0,169487 zł/mg

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

- dla substancji czynnych z katalogu chemioterapii (folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan, docetaksel, paklitaksel, kapecytabina) z komunikatu DGL 27/08/2025, uwzględniając uśrednione koszty z miesięcy styczeń-czerwiec 2025 r.;

- dla ramucyrumabu: z odnalezionych, najnowszych postępowań przetargowych dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*). Ceny przetargowe leku z 2025 r. są niższe od średniej efektywnej ceny refundacji w 2024 r. wg danych NFZ (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV), w związku z czym założono, że odzwierciedlają aktualne warunki refundacji leku w ramach programu B.58.
- dla triflurydyny/tipiracylu: z odnalezionych, najnowszych postępowań przetargowych dla podmiotów publicznych (*platformazakupowa.pl*). Ceny przetargowe leku z 2025 r. są zgodne ze średnią efektywną ceny refundacji w 2024 r. wg danych NFZ (NFZ 02/09/2024, UR NFZ 29/2024/IV), przy czym należy zauważyć, że NFZ raportuje sumę zużytych mg obu składowych substancji czynnych. Jako że dawkowanie triflurydyny/tipiracylu jest ustalane na podstawie dawki triflurydyny (35 mg/m²), w analizie uwzględniono konsekwentnie cenę jednostkową w przeliczeniu na mg triflurydyny.

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

Tabela 44. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia.

Substancja czynna	Cena jednostkowa	Źródło
Folinian wapnia	0,169487 zł/mg	DGL 27/08/2025
Fluorouracyl	0,013025 zł/mg	
Irynotekan	0,232269 zł/mg	
Kapecytabina	0,002746 zł/mg	
Docetaksel	1,123859 zł/mg	
Paklitaksel	0,394367 zł/mg	
Ramucyrumab	11,92 zł/mg	<i>platformazakupowa.pl</i>
Triflurydyna/tipiracyl	6,5683 zł/mg *	<i>platformazakupowa.pl</i>

* cena triflurydyny/tipiracylu obliczona na podstawie danych NFZ – wartości refundacji (NFZ 02/09/2024) i liczby rozliczonych mg j (UR NFZ 29/2024/IV) wynosi 4,66 zł/mg, przy czym należy zauważyć, że NFZ raportuje sumę zużytych mg obu składowych substancji czynnych; jako że dawkowanie triflurydyny/tipiracylu jest ustalane na podstawie dawki triflurydyny (35 mg/m²), w analizie uwzględniono konsekwentnie cenę jednostkową w przeliczeniu na mg triflurydyny (6,5683 zł)

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

7.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia pierwszej linii

Liczbę zużytych jednostek (miligramów) substancji czynnych w przeliczeniu na cykl leczenia obliczono na podstawie schematów dawkowania przedstawionych w Rozdziałach: 2.2 (PEMBRO+CHT) i 2.3

(NIVO+CHT oraz CHT); w przypadku leków dawkowanych zależnie od powierzchni ciała wykorzystano wyjściowe charakterystyki pacjentów z badania *KEYNOTE-859* (zob. Rozdział 5.1). W analizie podstawowej uwzględniono rzeczywiste zużycie leków, obliczone jako iloczyn dawki planowej oraz względnej intensywności dawki (RDI) – wskaźnika wyrażającego proporcję dawki planowej, która rzeczywiście została podana pacjentowi w okresie ekspozycji na leczenie, z uwzględnieniem modyfikacji dawkowania, pominięcia dawek i czasowych przerw w leczeniu, w zależności od zaleceń dla każdej z substancji czynnych. Wartości RDI dla poszczególnych substancji czynnych zaczerpnięto z badań *KEYNOTE-859* (dla PEMBRO+CHT i CHT) oraz *CheckMate 649* (dla NIVO+CHT); zob. Tabela 45. Wartości RDI są wspólne dla obu analiz (CMA i CUA/CEA).

Tabela 45. Średnia intensywność dawki poszczególnych substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia (na podst. *KEYNOTE-859* i *CheckMate 649*).

Strategia leczenia	Substancja czynna		RDI	Źródło
PEMBRO+CHT	FP	Pembrolizumab	95,5%	<i>KEYNOTE-859</i>
		Cisplatyna	97,3%	
		5-fluorouracyl	95,9%	
	CAPOX	Oksaliplatyna	94,4%	
		Kapecytabina	91,5%	
CHT	FP	Cisplatyna	96,8%	
		5-fluorouracyl	95,3%	
	CAPOX	Oksaliplatyna	94,9%	
		Kapecytabina	92,9%	
NIVO+CHT	FOLFOX	Niwolumab	95%	<i>CheckMate 649</i>
		Leukoworyna	87%	
		5-fluorouracyl	96%	
		Oksaliplatyna	94%	
	CAPOX	Oksaliplatyna	94%	
		Kapecytabina	91%	

W przypadku terapii kolejnych linii, ze względu na brak innych danych uwzględniono planowe dawki leków (RDI = 100%).

Zestawienie kosztów leków w jednym cyklu leczenia, z uwzględnieniem średniego zużycia poszczególnych substancji czynnych, zamieszczono w tabeli poniżej. Przedstawione koszty są wspólne dla CUA/CEA

i CMA, co wynika z jednakowego schematu dawkowania, intensywności dawki i powierzchni ciała pacjentów w populacjach CPS ≥ 1 i CPS ≥ 5 .

Tabela 46. Zestawienie kosztów cyklu leczenia 1L (PEMBRO+CHT, CHT, NIVO+CHT).

Schemat leczenia	Substancja czynna	Długość cyklu leczenia (dni)	Dawka planowa / 1 podanie	Liczba podań / cykl leczenia	RDI	Dawka rzeczywista / cykl leczenia (mg)	Koszt leku / cykl leczenia (zł)
PEMBRO+FP	Pembrolizumab	21	200 mg	1	95,5%	191,0	Z RSS: [REDACTED] Bez RSS: 28 511,70
	Cisplatyna	21	80 mg/m ²	1	97,3%	132,3	83,43
	5-fluorouracyl	21	800 mg/m ²	5	95,9%	6 521,2	84,94
PEMBRO+CAPOX	Pembrolizumab	21	200 mg	1	95,5%	191,0	Z RSS: [REDACTED] Bez RSS: 28 511,70
	Oksaliplatyna	21	130 mg/m ²	1	94,4%	208,6	92,37
	Kapecytabina	21	1 000 mg/m ²	28	91,5%	46 116,0	126,62
FP	Cisplatyna	21	80 mg/m ²	1	96,8%	131,6	83,00
	5-fluorouracyl	21	800 mg/m ²	5	95,3%	6 480,4	84,41
CAPOX	Oksaliplatyna	21	130 mg/m ²	1	94,9%	209,7	92,96
	Kapecytabina	21	1 000 mg/m ²	28	92,9%	46 821,6	128,56
NIVO+FOLFOX	Niwolumab	14	240 mg	1	95%	228,0	8 723,18
	Leukoworyna	14	400 mg/m ²	1	87%	591,6	100,27
	5-fluorouracyl	14	2 800 mg/m ²	1	96%	4 569,6	59,52
	Oksaliplatyna	14	85 mg/m ²	1	94%	135,8	60,14
NIVO+CAPOX	Niwolumab	21	360 mg	1	95%	342,0	13 084,77
	Oksaliplatyna	21	130 mg/m ²	1	94%	207,7	91,98
	Kapecytabina	21	1 000 mg/m ²	28	91%	45 864,0	125,93

Średni cykliczny koszt leczenia z zastosowaniem technologii wnioskowanej (PEMBRO+CHT) i komparatorów (CHT i NIVO+CHT) obliczano na podstawie rozkładu stosowania poszczególnych schematów (zob. Tabela 1, Tabela 4), natomiast średni całkowity koszt leczenia jednego pacjenta - na podstawie przedstawionych kosztów cyklicznych oraz rozkładu czasu trwania leczenia, omówionego w Rozdziale 5.2.3. Koszty leków naliczano w modelu w tygodniach przypadających na podanie danego schematu.

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

7.3 Koszty podania/wydania leków

Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku

decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów niepożądanych.

Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentowi leku do stosowania doustnego, krótkiego podania podskórnego lub domięśniowego. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W poniżej tabeli przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe” (zał. 1 do NFZ 72/2025/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych” (zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL), w ramach których możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie. Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 47. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego i chemioterapii (zał. 1 do NFZ 72/2025/DGL oraz zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

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

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

- W każdym cyklu leczenia PEMBRO+CAPOX oraz NIVO+CAPOX rozliczane jest świadczenie „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z zakresu „Leczenie szpitalne – programy lekowe” (o wycenie 861,49 zł), co wynika z podania wszystkich leków dożylnych w tym samym (pierwszym) dniu cyklu oraz możliwością wydania doustnej kapecytabiny w

ramach ww. świadczenia; rozliczenie świadczenia z zakresu programów lekowych w przypadku jednoczesnego stosowania substancji czynnych z programu lekowego i katalogu chemioterapii, wynika z §27 ust. 6. Zarządzenia *NFZ 9/2025/DGL*

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

Cykliczne koszty podania leków dla porównywanych strategii obliczano ważąc koszty podania poszczególnych schematów udziałami przedstawionymi w Rozdziałach 2.2 (Tabela 1) dla PEMBRO+CHT i 2.3 (Tabela 4) dla NIVO+CHT i CHT. Jako że w modelu ekonomicznym krzywe czasu leczenia zdefiniowano oddzielnie dla każdej substancji czynnej, koszty podania naliczano u odsetka pacjentów wyznaczonego jako maksimum z wartości krzywych ToT dla poszczególnych substancji w danym schemacie i cyklu leczenia.

7.4 Koszty diagnostyki i monitorowania

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją pembrolizumabu w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie leczenia PEMBRO+CHT rozliczane będą poprzez świadczenie ryczałtu za diagnostykę w programie. Zakres badań diagnostycznych wykonywanych podczas kwalifikacji i monitorowania leczenia wnioskowaną technologią jest zgodny z zakresem diagnostyki obowiązującym dla aktualnych wskazań refundacyjnych pembrolizumabu w obowiązującym programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (zał. B.58 do MZ 17/06/2025). W związku z powyższym roczny koszt diagnostyki we wnioskowanym programie przyjęto

zgodnie z wyceną świadczenia „5.08.08.0000186. Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem” (zał. 2 do NFZ 72/2025/DGL). Koszt diagnostyki w trakcie leczenia niwolumabem przyjęto na jednakowym poziomie jak dla wnioskowanej technologii, zgodnie z wyceną obowiązującego w programie B.58 świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka niwolumabem” (zał. 2 do NFZ 72/2025/DGL).

U pacjentów otrzymujących chemioterapię założono, że w trakcie terapii koszty związane z diagnostyką będą rozliczane raz w miesiącu w ramach świadczenia 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (zał. 1j do NFZ 71/2025/DGL). Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024. Zestawienie wyceny uwzględnionych świadczeń przedstawia Tabela 48.

Tabela 48. Świadczenia związane z diagnostyką w trakcie leczenia PEMBRO+CHT i CHT (zał. 2 do NFZ 72/2025/DGL, zał. 1j do NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024).

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia [zł]
Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 72/2025/DGL			
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem	4 140	1,77 zł	7 327,80 zł
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka niwolumabem	4 140	1,77 zł	7 327,80 zł
Załącznik Nr 1j do zarządzenia Nr 71/2025/DGL			
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,77 zł	478,61 zł

Koszty diagnostyki w trakcie leczenia w programie oraz w ramach katalogu chemioterapii, naliczane w przeliczeniu na tygodniowy cykl modelu, przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 49. Koszt diagnostyki i monitorowania w tygodniowym cyklu modelu.

Schemat leczenia	Świadczenie związane z diagnostyką podczas leczenia	Koszt świadczenia związanego z diagnostyką	Koszt diagnostyki i monitorowania / tydzień
PEMBRO+CHT	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem	7 327,80 zł (rocznie)	140,44 zł
NIVO+CHT	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka niwolumabem	7 327,80 zł (rocznie)	140,44 zł
CHT	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	478,61 zł (miesięcznie)	110,07 zł

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

7.5 Koszty w stanach zdrowotnych (PFS, PD)

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

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

Tabela 50. Koszty świadczenia związanego z monitorowaniem stanu pacjentów poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie PFS (NFZ 60/2025/DSOZ).

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

Koszt monitorowania chorych poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie przed progresją choroby, w przeliczeniu na tygodniowy cykl obliczeniowy model, przedstawia Tabela 51.

Tabela 51. Cykliczny (tygodniowy) koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS poza okresem aktywnego leczenia systemowego (źródło częstości wykonywania świadczenia: *NICE TA983* [*Gómez-Ulloa 2020*]).

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

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

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

Tabela 52. Koszty świadczenia związanego z monitorowaniem stanu pacjentów poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie PD.

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

Częstość wykonania poszczególnych świadczeń oraz obliczony na ich podstawie średni tygodniowy koszt monitorowania chorych w stanie po progresji choroby, przedstawia Tabela 53.

Tabela 53. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów po progresji choroby (źródło częstości wykonywania świadczenia: NICE TA983 [Gómez-Ulloa 2020]).

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

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

7.6 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+ wymagających hospitalizacji pacjenta. Koszt hospitalizacji oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych AEs odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. (zob. Tabela 54). Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Tabela 54. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
niedokrwistość (anemia) / neutropenia	S05 ZABURZENIA KRZEPŁYWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 10 DNI	55 077	11 611,79		
	S06 ZABURZENIA KRZEPŁYWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY > 1 DNIA	67 076	4 062,34		12 048,97zł ^
	S07 ZABURZENIA KRZEPŁYWOŚCI, INNE CHOROBY KRWI I ŚLEDZIONY < 2 DNI	19 498	797,66		
biegunka / nudności / wymioty	F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	64 415	2 147,84	1,84 zł	3 952,03 zł
zmęczenie	F16F CHOROBY ŻOŁĄDKA I DWUNASTNICY < 66 R.Ż.	20 745	2 232,11		4 107,08 zł
hipokaliemia	K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	7 910	1 934,16		3 558,85 zł
zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	J49 ŁAGODNE CHOROBY DERMATOLOGICZNE	27 340	1 245,67		2 292,03 zł
obwodowa neuropatia czuciowa	A31 CHOROBY NERWÓW OBWODOWYCH	7 594	3 220,66		5 926,01 zł

^ na podstawie średniej ważonej liczby hospitalizacji i wartości jednostek hospitalizacji

Średnie koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych na jednego leczonego, obliczone jako sumę iloczynów: kosztów jednego epizodu (Tabela 54) oraz średniej liczby epizodów na pacjenta (Tabela 30), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55. Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego leczonego PEMBRO+CHT, NIVO+CHT lub CHT.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs		
	PEMBRO+CHT	CHT	NIVO+CHT
Niedokrwistość (anemia)	1 013,83 zł	1 054,53 zł	724,17 zł
Neutropenia	994,33 zł	1 132,64 zł	1 864,35 zł
Biegunka	287,77 zł	211,37 zł	176,88 zł
Wymioty	198,24 zł	160,13 zł	85,91 zł
Zmęczenie	139,56 zł	166,41 zł	157,56 zł
Nudności	153,48 zł	147,32 zł	106,13 zł
Hipokaliemia	167,00 zł	92,29 zł	0,00 zł
Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	89,01 zł	29,72 zł	35,17 zł
Obwodowa neuropatia czuciowa	182,19 zł	57,63 zł	121,25 zł
łącznie	3 225,41 zł	3 052,04 zł	3 271,43 zł

Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego leczonego oszacowano na 3,2 tys. zł (PEMBRO+CHT), 3,1 tys. zł (CHT) i 3,3 tys. zł (NIVO+CHT). Koszty związane z leczeniem AEs naliczono jednorazowo w pierwszym cyklu modelu.

7.7 Koszty dalszego leczenia systemowego

Pacjenci w modelu, u których zakończono terapię pierwszego rzutu z powodu progresji choroby, mogą otrzymać dalsze leczenie systemowe. Strukturę 2+ linii leczenia w badaniu KEYNOTE-859 podsumowano w poniższej tabeli; odsetki wyznaczono spośród pacjentów, którzy otrzymali dalsze leczenie po zakończeniu terapii porównywanymi interwencjami (n=293 w ramieniu PEMBRO+CHT i n=302 w ramieniu CHT).

Tabela 56. Udziały terapii stosowanych w ramach dalszych linii leczenia (badanie KEYNOTE-859).

Schemat leczenia	Liczba (odsetek) leczonych		Średni czas leczenia [dni]
	PEMBRO+CHT (n=293)	CHT (n=302)	
Paklitaksel + ramucyrumab	██████	██████	██
Paklitaksel	██████	██████	██
Irynotekan	██████	██████	██
FOLFIRI (folinian wapnia + fluorouracyl + irynotekan)	██████	██████	██
Niwolumab	██████	██████	██
Docetaksel	██████	██████	██

Schemat leczenia	Liczba (odsetek) leczonych		Średni czas leczenia [dni]
	PEMBRO+CHT (n=293)	CHT (n=302)	
Kapecytabina	████	████	██
Triflurydyna/tipiracyl	████	████	██
5-FU + irynotekan	████	████	██
Pembrolizumab	████	████	██

Na potrzeby niniejszej analizy, rozkład dalszego leczenia z badania *KEYNOTE-859* dostosowano do warunków polskich, uwzględniając wyłącznie substancje czynne refundowane w Polsce w rozważanym wskazaniu tj. pominięto immunoterapię (refundowaną we wskazaniu raka żołądka jedynie w pierwszej linii leczenia). Założono, że pacjenci którzy w badaniu *KEYNOTE-859* stosowali ww. terapie nierefundowane w Polsce, w warunkach polskich otrzymają chemioterapię lub terapię z programu lekowego (paklitaksel + ramucyrumab lub triflurydyna/tipiracyl). W związku z powyższym, udziały uwzględnionych, refundowanych schematów dalszego leczenia przeskalowano (zwiększono) proporcjonalnie tak, by zachować łączną liczbę dalszych schematów/pacjenta z badania RCT.

Odsetek pacjentów, którzy otrzymują dalsze leczenie, przyjęto zgodnie z badaniem *KEYNOTE-859* (79,2% w ramieniu PEMBRO+CHT i 81,1% w ramieniu CHT).

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

Tabela 57. Struktura dalszego leczenia dostosowana do warunków polskich.

Schemat leczenia	Odsetek leczonych	
	PEMBRO+CHT	CHT
Paklitaksel + ramucyrumab	████	████
Paklitaksel	████	████
Irynotekan	████	████
FOLFIRI	████	████
Niwolumab	████	████
Docetaksel	████	████
Kapecytabina	████	████
Triflurydyna/tipiracyl	████	████
5-FU + irynotekan	████	████
Pembrolizumab	████	████

Strukturę dalszego leczenia w ramieniu NIVO+CHT przyjęto jak w ramieniu PEMBRO+CHT, co jest uzasadnione założeniem braku różnic w skuteczności obu immunoterapii jak również faktem, że wszystkie uwzględnione terapie 2+ linii mogą być stosowane niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1 wg CPS.

W oszacowaniu kosztów dalszego leczenia uwzględniono koszty nabycia i podania leków oraz diagnostyki i monitorowania leczenia. Koszty leków obliczono w oparciu o zalecane schematy dawkowania poszczególnych leków oraz ceny jednostkowe omówione szczegółowo w Rozdziale 7.1 (Tabela 44). Koszty świadczeń związanych z podaniem leków i diagnostyką obliczano analogicznie jak w kalkulacjach kosztów pierwszej linii (por. Rozdziały 7.3 i 7.4), przyjmując:

- Rozliczanie wizyt w celu wydania leków doustnych: kapecytabiny poprzez świadczenie „Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” (1e do NFZ 71/2025/DGL), a triflurydyny/tipiracylu poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (zał. 1 do NFZ 72/2025/DGL), z częstotliwością raz w miesiącu
- Rozliczanie podania schematów zawierających fluorouracyl (wlew ciągły) w ramach świadczenia „Hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej” (1e do NFZ 71/2025/DGL)
- Podanie pozostałych leków (stosowanych we wstrzyknięciu/infuzji) w ramach „hospitalizacji w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (dla ramucyrumabu; zał. 1 do NFZ 72/2025/DGL) lub „hospitalizacji jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków” (dla irynoketanu, docetakselu i paklitakselu; Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL).
- Rozliczanie diagnostyki w ramach ryczałtu za diagnostykę w programie B.58 (dla ramucyrumabu i triflurydyny/tipiracylu: 5.08.08.0000185 „Diagnostyka w programie leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego ramucyrumabem lub triflurydyną z tipiracylem” w wysokości 6 864,06 zł rocznie; zał. 2 do NFZ 72/2025/DGL) lub świadczenia okresowej oceny skuteczności chemioterapii (dla pozostałych schematów leczenia).
- Średnie ceny punktów rozliczeniowych przyjęto z Raportu AOTMiT WT.543.5.2024.

Koszty poszczególnych terapii stosowanych w kolejnej linii leczenia, w przeliczeniu na cykl tygodniowy, zawiera Tabela 58. Koszt ramucyrumabu przedstawiono oddzielnie dla CUA/CEA i CMA, gdyż średnia masa ciała – od której zależy zużycie leku – różniła się nieznacznie w kohortach z CPS ≥ 1 i CPS ≥ 5 (średnia powierzchnia ciała w obu podgrupach jest jednakowa, stąd koszty pozostałych leków są wspólne dla obu analiz).

Tabela 58. Koszty dalszego leczenia w przeliczeniu na cykl tygodniowy.

Schemat leczenia		Dawka / cykl leczenia (mg)	Długość cyklu leczenia (dni)	Koszt leku / tydzień	Koszt podania / tydzień	Koszt monit./ tydzień
ramucyrumab + paklitaksel	ramucyrumab	1 061 (CUA) 1 059 (CMA)	28	3 161,17 zł (CUA) 3 156,41 zł (CMA)	646,12 zł	131,55 zł
	paklitaksel	408	28	40,23 zł		
	paklitaksel	408	28	40,23 zł	517,73 zł	110,07 zł
irynoketan		510	28	29,61 zł	517,73 zł	110,07 zł
FOLFIRI	Folinian wapnia	680	14	57,63 zł	442,50 zł	110,07 zł
	fluorouracyl	4 760	14	31,00 zł		
	irynoketan	306	14	35,54 zł		
docetaksel		128	21	47,76 zł	230,10 zł	110,07 zł
kapecytabina		50 400	21	46,13 zł	73,68 zł	110,07 zł
triflurydyna/tipiracyl		1 100	28	1 806,28 zł	44,03 zł	131,55 zł
5-FU + irynoketan	fluorouracyl	4 760	14	31,00 zł	442,50 zł	110,07 zł
	irynoketan	306	14	35,54 zł		

Koszty pełnej terapii wyznaczono na podstawie oszacowanych kosztów tygodniowych oraz średniej długości leczenia dla poszczególnych schematów w badaniu KEYNOTE-859 (zob. Tabela 59).

Tabela 59. Koszty dalszej linii leczenia w przeliczeniu na pełną terapię.

Schemat leczenia	Średni czas leczenia [tyg.]	Całkowite koszty lekowe	Całkowity koszt podania	Całkowity koszt monit.	Całkowity koszt terapii
Paklitaksel + ramucyrumab	■	183 988,96 zł (CUA) 183 714,94 zł (CMA)	37 133,49 zł	7 560,33 zł	228 682,78 zł (CUA) 228 408,76 zł (CMA)
Paklitaksel	■	1 333,76 zł	17 166,28 zł	3 649,61 zł	22 149,65 zł
Irynotekan	■	1 668,13 zł	29 162,71 zł	6 200,09 zł	37 030,93 zł
FOLFIRI	■	6 917,63 zł	24 653,57 zł	6 132,47 zł	37 703,68 zł
Docetaksel	■	2 104,35 zł	10 137,55 zł	4 849,37 zł	17 091,26 zł
Kapecytabina	■	5 879,95 zł	9 391,91 zł	14 030,78 zł	29 302,64 zł
Triflurydyna/tipiracyl	■	81 514,95 zł	1 986,92 zł	5 936,64 zł	89 438,51 zł
5-FU + irynoketan	■	2 888,67 zł	19 210,82 zł	4 778,61 zł	26 878,10 zł

Średni koszt przypadający na jednego pacjenta otrzymującego dalszą linię leczenia obliczano na podstawie udziałów poszczególnych leków w dalszej linii (Tabela 57) oraz ich kosztów (Tabela 59); oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Średni koszt dalszego leczenia systemowego.

Schemat leczenia	Średni koszt na pacjenta otrzymującego 2+ linię leczenia *	% pacjentów otrzymujących 2+ linię leczenia	Średni koszt dalszej linii na pacjenta
PEMBRO+CHT	91 810,80 zł (CUA)	79,2%	72 717,41 zł (CUA)
	91 727,30 zł (CMA)		72 651,27 zł (CMA)
CHT	95 275,17 zł (CUA)	81,1%	77 239,54 zł (CUA)
NIVO+CHT **	91 727,30 zł (CMA)	79,2%	72 651,27 zł (CMA)

* suma iloczynów kosztów (zob. Tabela 59) i udziałów (zob. Tabela 57) poszczególnych terapii 2+ linii

** przyjęto jak dla PEMBRO+CHT

Koszt dalszej terapii naliczano w modelu jednorazowo w momencie przejścia pacjentów do stanu progresji choroby.

7.8 Koszty opieki końca życia

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

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

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

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

Tabela 61. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego	Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego
Infrastruktura	48,78 zł	8,13 zł
Wynagrodzenie	127,36 zł	136,35 zł
Transport	nd.	30,30 zł

Kategoria kosztowa	Porada kwalifikacyjna do oddziału medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnego	Porada kwalifikacyjna do hospicjum domowego
Wynagrodzenie za czas dojazdu	nd.	104,99 zł
łącznie koszt	176,14 zł	279,77 zł

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

W kolejnym kroku określono wydatki związane z przebywaniem pacjentów w oddziale/hospicjum w przeliczeniu na osobodzień. Poszczególne kategorie kosztowe przedstawiono w Tabeli 62.

Tabela 62. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Kategoria kosztowa	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
Pobyt	656,12 zł	94,56 zł
Leki	23,13 zł	0,25 zł
Wyroby medyczne	5,91 zł	1,89 zł
Procedury medyczne	18,23 zł	0,58 zł
Wolontariusze	23,43 zł	nd.
Transport	nd.	11,78 zł
łącznie koszt	726,82 zł	109,05 zł

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

Średnią liczbę osobodni określono na podstawie danych z AOTMiT WT.521.5.2022 o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym w latach 2017–2022 (zob. Tabela 63).

Tabela 63. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. AOTMiT WT.521.5.2022).

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
30 dni	26 904	22 483
60 dni	4 834	10 164
90 dni	1 789	5 765

Długość pobytu	Liczba pacjentów	
	Oddział medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarne	Hospicjum domowe
120 dni	937	3 924
150 dni	522	2 764
180 dni	351	2 230
210 dni	262	1 750
240 dni	188	1 483
270 dni	146	1 342
300 dni	120	1 258
330 dni	107	1 512
365 dni	413	6 120
Średni ważony czas pobytu	51,2 dni	119,8 dni

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

W przypadku pacjentów otrzymujących opiekę końca życia w oddziałach medycyny paliatywnej lub hospicjum stacjonarnym uwzględniono koszty związane z żywieniem dojelitowym oraz żywieniem pozajelitowym u pacjentów, którzy nie są w stanie odżywiać się samodzielnie. W analizie AOTMiT WT.521.5.2022 koszt żywienia dojelitowego oszacowano na 184,68 zł, natomiast koszt kompletnego żywienia pozajelitowego na 369,36 zł.

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

W badaniu *Domagała 2019* określono, że kompleksowe żywienie pozajelitowe może być stosowane przez nie więcej niż 2 miesiące. Na podstawie danych o strukturze długości pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (zob. Tabela 63) oszacowano, że kompletne żywienie

pozajelitowe otrzyma 13,2% pacjentów, co przekłada się na średnie zużycie 6,8 świadczeń związanych z żywieniem. Podsumowanie kosztów opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.

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

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

Opieka paliatywna w poradni medycyny paliatywnej

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

Tabela 65. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.

Nazwa świadczenia	Infrastruktura	Wynagrodzenia	Leki	Procedury medyczne	Wyroby medyczne	Całkowity koszt
Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	96,81 zł	7,55 zł	11,87 zł	2,61 zł	151,36 zł
Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej	32,52 zł	48,04 zł	7,24 zł	11,11 zł	18,77 zł	117,68 zł

Nazwa świadczenia	Infrastruktura	Wynagrodzenia	Leki	Procedury medyczne	Wyroby medyczne	Całkowity koszt
Porada psychologa w poradni medycyny paliatywnej	48,78 zł	62,55 zł	–	–	0,62 zł	111,95 zł
Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej	56,91 zł	117,48 zł	–	–	–	174,39 zł

Porada pierwszorazowa w poradni medycyny paliatywnej rozliczana jest jednorazowo przy przyjęciu pacjenta do poradni. Częstość wykonywania pozostałych świadczeń określono na podstawie Uchwał Rady NFZ z 2.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (*UR NFZ 5/2024/IV*), zawierającego dane o liczbie wizyt i porad w ramach poradni medycyny paliatywnej (Tabela 66).

Tabela 66. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. *UR NFZ 5/2024/IV*)

Kategoria	Porada lekarska w poradni medycyny paliatywnej	Wizyta pielęgniarki w poradni medycyny paliatywnej
Liczba świadczeń	50 479	318
Liczba świadczeniobiorców	11 392	97
Liczba świadczeń na jednego świadczeniobiorcę	4,4	3,3

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

Tabela 67. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.

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

Koszt opieki końca życia

Poniżej przedstawiono uśredniony koszt opieki końca życia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego. Na podstawie liczby osób, którym udzielono świadczenia zamieszczone w Uchwale Rady NFZ z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. (UR NFZ 5/2024/IV) określono u jakiego odsetka pacjentów stosowane są poszczególne formy opieki paliatywnej, co przedstawiano w Tabeli 68.

Tabela 68. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).

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

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

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

Tabela 69. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.

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

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

8 Walidacja modelu

8.1 Walidacja wewnętrzna modelu

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

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

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

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

Szczegółowe wyniki AW przedstawiono w Rozdziałach 10.4.1.1 i 10.4.1.2.

8.2 Walidacja konwergencji

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

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

8.3 Walidacja zewnętrzna

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

Dane dotyczące przeżycia całkowitego w populacji zgodnej z uwzględnioną w analizie (ekspresja PD-L1 CPS ≥ 1 lub CPS ≥ 5) odnaleziono w innych badaniach RCT dotyczących oceny skuteczności dodania immunoterapii do CHT w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ:

- *KEYNOTE-062* – wcześniejsze badanie RCT III fazy dla PEMBRO+CHT, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia chorych na nerseksyjnego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) z ekspresją PD-L1 określoną jako CPS ≥ 1 . Pacjentów ($n = 763$) randomizowano w stosunku 1:1:1 do jednego z trzech ramion: pembrolizumab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie i 5-FU (lub kapecytabinie), lub sama chemioterapia. Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowity czas przeżycia (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) oceniane w podgrupach CPS ≥ 1 i CPS ≥ 5 ;
- *CheckMate 649* – rejestracyjne badanie RCT III fazy dla schematu NIVO+CHT w podgrupie CPS ≥ 5 , którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dodania niwolumabu do chemioterapii opartej na fluoropirymidynie i pochodnej platyny w pierwszej linii leczenia chorych na nerseksyjnego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ) lub przełyku. Do badania włączono pacjentów niezależnie od statusu PD-L1, z obowiązkowym oznaczeniem wyniku Combined Positive Score (CPS) w immunohistochemii. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia niwolumab + chemioterapia lub samej chemioterapii, przy czym stratyfikacji dokonano m.in. według regionu geograficznego, ekspresji PD-L1 i lokalizacji guza. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były całkowity czas przeżycia (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) w podgrupie CPS ≥ 5 .

Uwzględnione źródła były wysoce zgodne z niniejszą analizą zarówno pod względem interwencji, jak i populacji (dostępne dane OS dla schematów PEMBRO+CHT i CHT w populacji CPS ≥ 1 oraz NIVO+CHT w populacji CPS ≥ 5).

Ponadto w ramach walidacji zewnętrznej uwzględniono dane RWE pochodzące z badania *CONCORD-2*, którego celem była ocena przeżycia chorych na raka żołądka w Stanach Zjednoczonych z uwzględnieniem rasy/pochodzenia etnicznego, stadium zaawansowania oraz trendów w czasie, w ramach globalnego programu monitorowania przeżycia w onkologii (*Jim 2017*). Analiza objęła dane z populacyjnych rejestrów nowotworów obejmujących około 80% populacji USA, dotyczące pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka w latach 2001–2009. W badaniu nie różnicowano chorych ze względu na status ekspresji PD-L1, jednak biorąc pod uwagę, że aż ok. 80% populacji z zaawansowanym lub przerzutowym GC/GEJ wykazuje ekspresję PD-L1 CPS ≥ 1 , a ekspresja PD-L1 (CPS ≥ 1 vs wszyscy) nie wydaje się istotnie zmieniać rokowania w ramieniu samej chemioterapii w zaawansowanym GC/GEJ (zbliżone mediany OS w *CheckMate 649* – odpowiednio 11,3 vs 11,6 mies.), dane OS dla szerokiej, niselekcjonowanej populacji badania *CONCORD-2* uznano za dostatecznie reprezentatywne dla populacji wnioskowanej

W walidacji zewnętrznej nie uwzględniono badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii (*KEY-NOTE-859*), gdyż badanie to wykorzystano w dopasowaniu krzywych przeżycia w modelu, nie stanowi ono zatem zewnętrznego źródła danych.

Porównanie wyników przeżycia całkowitego otrzymanych w modelu ekonomicznym z estymacją Kaplana-Meiera OS we włączonych badaniach, w szczególności zestawienie median OS oraz odsetków przeżycia całkowitego w rocznych odstępach czasu w maksymalnym horyzoncie badań (5 lat), zamieszczono w poniższej tabeli. Walidacja projekcji przeżycia całkowitego dla samej chemioterapii była najpełniejsza (względem trzech źródeł danych), co wynika z faktu, że CHT stanowiło grupę kontrolną badań RCT oraz było standardem leczenia we włączonym badaniu RWE. Wyniki dla wnioskowanej technologii były możliwe do porównania jedynie z danymi z wcześniejszego badania RCT dla pembrolizumabu (*KEY-NOTE-062*) dla populacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Podobnie, porównanie OS dla immunoterapii w podgrupie z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 oparto na jednym zewnętrznym źródle danych (ramię NIVO+CHT badania rejestracyjnego *CheckMate 649*); zob. Tabela 70.

Tabela 70. Ocena długoterminowa OS - porównanie wyników modelu ekonomicznego z innymi badaniami klinicznymi.

Źródło	12 mies.	24 mies.	36 mies.	48 mies.	60 mies.	Mediana OS
CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)						
Model ekonomiczny	46,2%	18,7%	10,9%	7,6%	5,6%	11,0 mies.
KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	45,4% *	18,8%	9,4% *	-	-	11,1 mies.
CheckMate 649 (Janjigian 2025)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5%	11,4 mies.
CONCORD-2 (Jim 2017) **	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,3%	b.d.
PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)						
Model ekonomiczny	54,5%	29,5%	20,5%	15,9%	13,1%	13,1 mies.
KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	53,4% *	24,5%	14,7% *	-	-	12,5 mies.
NIVO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5)						
Model ekonomiczny	56,8%	33,0%	24,4%	20,0%	17,2%	14,3 mies.
CheckMate 649 (Janjigian 2025, Janjigian 2024)	57%	31%	21%	17%	16%	14,4 mies.

* odczytane z publikowanego wykresu estymatora Kaplana-Meiera

** populacja z przerzutowym GC/GEJ, bez względu na status ekspresji PD-L1

Przeprowadzone porównanie wskazuje, że rozkład czasu przeżycia całkowitego pacjentów z ramienia samej chemioterapii (CHT) w modelu ekonomicznym jest zbliżony do estymowanego w badaniach klinicznych; w szczególności, projektowany odsetek przeżyć 5-letnich (5,6 mies.) jest wysoce spójny z innymi badaniami (5-5,3%). Również mediany OS we włączonych badaniach (11,1-11,4 mies.) pokrywały się z modelem ekonomicznym (11,0 mies.)

Wyniki przeżycia dla strategii PEMBRO+CHT w badaniu KEYNOTE-062 były zbliżone, choć nieznacznie mniej korzystne od otrzymanych w modelu (mediana OS 12,5 vs 13,1 mies.). Szczegółowe omówienie różnic między badaniami KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, które mogą częściowo wyjaśniać zaobserwowane różnice w zakresie OS (np. inne schematy CHT, różnice w charakterystykach wyjściowych (udział populacji azjatyckiej, rozkład lokalizacji pierwotnej guza), umiarkowana liczebność populacji w badaniu KEYNOTE-062), przedstawiono w AKL KEYTRUDA 2025.

W subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , wyniki OS dla immunoterapii w modelu ekonomicznym są wysoce spójne z estymacją przeżycia w ramieniu NIVO+CHT w badaniu CheckMate 649 – zarówno mediany przeżycia (14,3 vs 14,4 mies.) jak i 1-5 letnie odsetki przeżyć (różnica max.3 p.p.) były zbliżone, co potwierdza wiarygodność projekcji modelu sklejonego przyjętego w analizie podstawowej (zob. Rozdział 5.2.1.2).

Podsumowując, przeprowadzona analiza wskazuje na wysoka wiarygodność wyników przeżycia w modelu w okresie pięciu lat od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii, przy czym walidacja przebiegu krzywych poza horyzontem dostępnych badań klinicznych nie była możliwa.

9 Zestawienie parametrów modelu

9.1 Analiza podstawowa

Tabelaryczne zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego przyjętych w analizie podstawowej przedstawiono kolejno dla analizy użyteczności i efektywności kosztów (Tabela 71) oraz minimalizacji kosztów (Tabela 72).

Tabela 71. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa CUA/CEA.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywotni (30 lat)	założenie własne; AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	7 dni	założenie własne, uzasadnione częstotliwością podawania leków dla uwzględnionych schematów
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa kohorty modelu		
Średni wiek	60,1 lat	KEYNOTE-859 (podgrupa PD-L1 CPS ≥ 1)
Odsetek kobiet	29,6%	KEYNOTE-859 (podgrupa PD-L1 CPS ≥ 1)
Średnia masa ciała	66,3 kg	KEYNOTE-859 (podgrupa PD-L1 CPS ≥ 1)
Średnia powierzchnia ciała	1,7 m ²	KEYNOTE-859 (podgrupa PD-L1 CPS ≥ 1)
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla PEMBRO+CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych szans z 2 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -5,54$, $g_1 = 1,12$, $g_2 = -0,27$, $g_3 = 0,35$	Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
Krzywa OS dla CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -5,28$, $g_1 = 0,96$, $g_2 = -0,36$, $g_3 = 0,48$	Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
Zanikanie efektu leczenia (<i>treatment waning</i>).	brak uwzględnienia zanikania efektu leczenia	Brak dowodów na występowanie ww. zjawiska
Umieralność w populacji ogólnej	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 14.5, Tabela 102)	GUS 2025

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa PFS dla PEMBRO+CHT	Krzywa sklejana z rozkładem normalnym z 3 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -2,93$, $g_1 = 0,79$, $g_2 = 0,19$, $g_3 = -0,95$, $g_4 = 0,86$	Model dopasowany do danych PFS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
Krzywa PFS dla CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych szans z 3 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -5,72$, $g_1 = 1,98$, $g_2 = 0,97$, $g_3 = -3,49$, $g_4 = 2,79$	Model dopasowany do danych PFS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
Krzywa ToT dla PEMBRO+CHT	Standardowe modele parametryczne, oddzielne dla każdej substancji czynnej: Pembrolizumab: uogólniony gamma Kapecytabina: Weibulla Oksaliplatyna: uogólniony gamma 5-FU: gamma Cisplatyna: Gompertza Parametry krzywych: Tabela 25	Modele najlepiej dopasowane do danych (wg AIC/BIC) z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
Krzywa ToT dla CHT	Standardowe modele parametryczne, oddzielne dla każdej substancji czynnej: Kapecytabina: gamma Oksaliplatyna: uogólniony gamma 5-FU: wykładniczy Cisplatyna: Gompertza Parametry krzywych: Tabela 25	Modele najlepiej dopasowane do danych (wg AIC/BIC) z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
Częstość występowania i średni czas trwania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.2.3.2, Tabela 30)	Badanie KEYNOTE-859
Intensywność dawki substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia (RDI)	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.2, Tabela 45)	Badanie KEYNOTE-859
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie wolnym od progresji (PFS; <i>pooled data</i>)		Badanie KEYNOTE-859 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2021)
Użyteczność w stanie po progresji choroby (PD; <i>pooled data</i>)		Badanie KEYNOTE-859 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2021)
Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych		Badanie KEYNOTE-859 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2021)
Obniżenie użyteczności związane z wiekiem	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 6.2.1, Tabela 37)	Golicki 2021
Rozkład schematów leczenia		
Rozkład schematów wnioskowanej technologii	PEMBRO (200 mg co 3 tyg.)+FP: 14,56% PEMBRO (200 mg co 3 tyg.)+CAPOX: 85,44%	KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
Rozkład schematów komparatora CHT	FP: 14,42% CAPOX: 85,58%	KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Struktura 2+ linii leczenia	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.7, Tabela 57)	KEYNOTE-859, z uwzględnieniem schematów refundowanych w Polsce
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania leku KEYTRUDA 25 mg/ml	CHB z RSS: XXXXXXXXXX CHB bez RSS: 14 927,60 zł	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach CHT	cisplatyna: 0,630497 zł/mg 5-fluorouracyl: 0,013025 zł/mg oksaliplatyna: 0,442750 zł/mg kapecytabina: 0,002746 zł/mg	DGL 27/08/2025
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.1, Tabela 44)	DGL 27/08/2025, 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
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 [Gómez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie progresji choroby	73,82 zł	Statystyki NFZ, NFZ 54/2025/DSM, zał. 1 do NFZ 60/2025/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ (wycena punktowa świadczeń); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gómez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	PEMBRO+CHT: 3 225,41 zł CHT: 3 052,04 zł	statystyki.nfz.gov.pl Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024 Częstości zdarzeń: badanie KEYNOTE-859

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty dalszego leczenia systemowego (na 1 pacjenta)	PEMBRO+CHT: 72 717,41 zł CHT: 77 239,54 zł	Ceny leków: DGL 27/08/2025, 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 Średni czas dalszego leczenia: KEYNOTE-859
Koszt opieki końca życia	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV

Tabela 72. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa CMA.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	AOTMiT 2016
Horyzont czasowy	Dożywni (30 lat)	założenie własne; AOTMiT 2016
Długość cyklu modelu	7 dni	założenie własne, uzasadnione częstotliwością podawania leków dla uwzględnionych schematów
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	AOTMiT 2016
Charakterystyka wyjściowa kohorty modelu		
Średni wiek	60,1 lat	KEYNOTE-859 (podgrupa PD-L1 CPS ≥5)
Odsetek kobiet	29,6%	KEYNOTE-859 (podgrupa PD-L1 CPS ≥5)
Średnia masa ciała	66,3 kg	KEYNOTE-859 (podgrupa PD-L1 CPS ≥5)
Średnia powierzchnia ciała	1,7 m ²	KEYNOTE-859 (podgrupa PD-L1 CPS ≥5)
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa OS dla PEMBRO+CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych szans z 3 węzłami. Parametry modelu: g0 = -6,35, g1 = 1,57, g2 = 0,04, g3 = -0,33, g4 = 0,41	Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥5)
Zanikanie efektu leczenia (<i>treatment waning</i>).	brak uwzględnienia zanikania efektu leczenia	Brak dowodów na występowanie ww. zjawiska
Umieralność w populacji ogólnej	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 14.5, Tabela 102)	GUS 2025
Krzywa PFS dla PEMBRO+CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych szans z 3 węzłami. Parametry modelu: g0 = -6,39, g1 = 2,07, g2 = 0,50, g3 = -1,57, g4 = 1,31	Model dopasowany do danych PFS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥5)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Krzywa ToT dla PEMBRO+CHT	Standardowe modele parametryczne, oddzielne dla każdej substancji czynnej: Pembrolizumab: uogólniony gamma Kapecytabina: Gompertza Oksaliplatyna: uogólniony gamma 5-FU: wykładniczy Cisplatyna: Gompertza Parametry krzywych: Tabela 28	Modele najlepiej dopasowane do danych (wg AIC/BIC) z badania <i>KEYNOTE-859</i> (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5)
Krzywe OS, PFS dla NIVO+CHT	HR = 1 względem PEMBRO+CHT	założono jak dla PEMBRO+CHT (brak różnic w efektywności klinicznej)
Krzywa ToT dla NIVO+CHT	NIVO: HR = 1 względem PEMBRO ze schematu PEMBRO+CHT (pierwsze dwa lata leczenia), następnie ToT = 0 (po dwóch latach leczenia) CHT: HR = 1 względem CHT ze schematu PEMBRO+CHT	założono jak dla PEMBRO+CHT (brak różnic w efektywności klinicznej) + ograniczenie czasu leczenia NIVO do 2 lat zgodne z obowiązującym programem (zał. B.59 do MZ 17/06/2025)
Częstość występowania i średni czas trwania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 5.2.3.2, Tabela 30)	Badanie <i>KEYNOTE-859</i> (PEMBRO+CHT) Badanie <i>CheckMate 649</i> (NIVO+CHT)
Intensywność dawki substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia (RDI)	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.2, Tabela 45)	Badanie <i>KEYNOTE-859</i> (PEMBRO+CHT) Badanie <i>CheckMate 649</i> (NIVO+CHT)
Rozkład schematów leczenia		
Rozkład schematów wnioskowanej technologii	PEMBRO (200 mg co 3 tyg.)+FP: 14,56% PEMBRO (200 mg co 3 tyg.)+CAPOX: 85,44%	<i>KEYNOTE-859</i> (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
Rozkład schematów komparatora NIVO+CHT	NIVO (240 mg co 2 tyg.)+FOLFOX: 51% NIVO (360 mg co 3 tyg.)+CAPOX: 49%	<i>CheckMate 649</i> (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5)
Struktura 2+ linii leczenia	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.7, Tabela 57)	<i>KEYNOTE-859</i> , z uwzględnieniem schematów refundowanych w Polsce dla NIVO+CHT założono jak dla PEMBRO+CHT
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania leku KEYTRUDA 25 mg/ml	CHB z RSS ██████████ CHB bez RSS: 14 927,60 zł	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3)
Koszt jednostkowy leku Opdivo (NIVO)	38,26 zł/mg	Cena efektywna na podstawie liczby i wartości zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-kwiecień 2025 r. (dane otrzymane od NFZ w ramach wniosku o udostępnienie informacji publicznej (znak sprawy NFZ-DGL.0143.81.2025, 2025.296251.ANDY)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach CHT	cisplatyna: 0,630497 zł/mg 5-fluorouracyl: 0,013025 zł/mg oksaliplatyna: 0,442750 zł/mg kapecytabina: 0,002746 zł/mg folinian wapnia: 0,169487 zł/mg	DGL 27/08/2025
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia	Zestawienie tabelaryczne (zob. Rozdział 7.1, Tabela 44)	DGL 27/08/2025, 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
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
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka niwolumabem	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 [Gómez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie progresji choroby	73,82 zł	Statystyki NFZ, NFZ 54/2025/DSM, zał. 1 do NFZ 60/2025/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ, zał. 1b do NFZ 132/2024/DSOZ (wycena punktowa świadczeń); AOTMiT WT.543.5.2024 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gómez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	PEMBRO+CHT: 3 225,41 zł NIVO+CHT: 3 271,43 zł	statystyki.nfz.gov.pl Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024 Częstości zdarzeń: badanie KEYNOTE-859 (PEMBRO+CHT), CheckMate 649 (NIVO+CHT)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty dalszego leczenia systemowego (na 1 pacjenta)	PEMBRO+CHT: 72 651,27 zł	Ceny leków: DGL 27/08/2025, platforma-zakupowa.pl
	NIVO+CHT: 72 651,27 zł	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-859 (PEMBRO+CHT), dla NIVO+CHT założono jak dla PEMBRO+CHT Średni czas dalszego leczenia: KEYNOTE-859
Koszt opieki końca życia	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w Rozdziałach 10.1 (CUA/CEA) i 10.2 (CMA).

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

9.2.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)

Analizę jednokierunkową wykonano dla 244 parametrów modelu – dla zachowania przejrzystości opisu w raporcie przedstawiono wyniki dla 20 parametrów, których wpływ na wartość wskaźnika ICUR był największy; listę ww. parametrów wraz z wartościami skrajnymi zestawiono w poniższej tabeli. Wartości minimalne i maksymalne testowanych parametrów przyjęto na poziomie granic 95% CI lub, w przypadku braku danych dotyczących błędu standardowego, $\pm 20\%$ wartości uwzględnionych w analizie podstawowej. Parametry o największym wpływie na wyniki przedstawiono kolejno dla wariantu z RSS (Tabela 73) i bez RSS (Tabela 74).

Tabela 73. Top 20 parametrów modelu o największym wpływie na wyniki CUA w wariancie z RSS, wraz z zakresem min-max testowanych wartości.

Lp.	Parametr	Wartość- analiza podstawowa	Wartość – OWSA- min	Wartość – OWSA – max	Źródło zakresu zmienności
1	Wiek (lata)	60,10	48,08	72,12	+/- 20%

Lp.	Parametr	Wartość- analiza podstawowa	Wartość – OWSA- min	Wartość – OWSA – max	Źródło zakresu zmienności
2	% pacjentów z CHT, którzy otrzymują 2L leczenia	0,81	0,65	0,97	+/- 20%
3	% pacjentów z PEMBRO+CHT, którzy otrzymują 2L leczenia	0,79	0,63	0,95	+/- 20%
4	Udział terapii 2L po CHT: Paklitaksel + ramucyryumab	■	■	■	+/- 20%
5	Udział terapii 2L po PEMBRO+CHT: Paklitaksel + ramucyryumab	■	■	■	+/- 20%
6	Koszt hospitalizacji jednodniowej w programie	861,49	689,20	1 033,79	+/- 20%
7	Użyteczność w trakcie AEs st. 3+	■	■	■	+/- 20%
8	Użyteczność bez AEs st. 3+	■	■	■	+/- 20%
9	Użyteczność w stanie PFS	■	■	■	95% CI
10	RDI: Pembrolizumab Q3W	0,96	0,95	0,96	95% CI
11	Koszt ryczałtu za diagnostykę w programie	7 327,80	5 862,24	8 793,36	+/- 20%
12	Tyg. częstość rozliczania ryczałtu za diagnostykę w programie	0,019	0,015	0,023	+/- 20%
13	Masa ciała pacjentów (kg)	66,30	53,04	79,56	+/- 20%
14	Użyteczność w stanie progresji	■	■	■	95% CI
15	Udział terapii 2L po CHT: Paklitaksel	■	■	■	+/- 20%
16	Koszt hospitalizacji jednodniowej związanej z podaniem CHT	690,30	552,24	828,36	+/- 20%
17	Udział terapii 2L po CHT: Irynotekan	■	■	■	+/- 20%
18	Udział terapii 2L po CHT: Triflurydyna/typiracyl	■	■	■	+/- 20%
19	Udział terapii 2L po PEMBRO+CHT: Irynotekan	■	■	■	+/- 20%
20	Koszt świadczenia oceny skuteczności chemioterapii	478,61	382,89	574,33	+/- 20%

Tabela 74. Top 20 parametrów modelu o największym wpływie na wyniki CUA w wariancie bez RSS, wraz z zakresem min-max testowanych wartości.

Lp.	Parametr	Wartość- analiza podstawowa	Wartość – OWSA- min	Wartość – OWSA – max	Źródło zakresu zmienności
1	Wiek (lata)	60,10	48,08	72,12	+/- 20%
2	% pacjentów z CHT, którzy otrzymują 2L leczenia	0,81	0,65	0,97	+/- 20%
3	% pacjentów z PEMBRO+CHT, którzy otrzymują 2L leczenia	0,79	0,63	0,95	+/- 20%
4	Udział terapii 2L po CHT: Paklitaksel + ramucyryumab	■	■	■	+/- 20%
5	Udział terapii 2L po PEMBRO+CHT: Paklitaksel + ramucyryumab	■	■	■	+/- 20%
6	Użyteczność w trakcie AEs st. 3+	■	■	■	+/- 20%
7	Użyteczność bez AEs st. 3+	■	■	■	+/- 20%

Lp.	Parametr	Wartość- analiza podstawowa	Wartość – OWSA- min	Wartość – OWSA – max	Źródło zakresu zmienności
8	Użyteczność w stanie PFS- PEMBRO+CHT	■	■	■	95% CI
9	RDI: Pembrolizumab Q3W	0,96	0,95	0,96	95% CI
10	Użyteczność w stanie progresji – CHT	■	■	■	95% CI
11	Koszt hospitalizacji jednodniowej w programie	861,49	689,20	1 033,79	+/- 20%
12	Użyteczność w stanie progresji- PEMBRO+CHT	■	■	■	95% CI
13	Użyteczność w stanie PFS – CHT	■	■	■	95% CI
14	Odsetek kobiet	0,30	0,24	0,35	+/- 20%
15	Koszt ryczałtu za diagnostykę w programie	7 327,80	5 862,24	8 793,36	+/- 20%
16	Tyg. częstość rozliczania ryczałtu za diagnostykę w pro- gramie	0,019	0,015	0,023	+/- 20%
17	Koszt hospitalizacji jednodniowej związanej z podaniem CHT	690,30	552,24	828,36	+/- 20%
18	Udział terapii 2L po PEMBRO+CHT: Paklitaksel	■	■	■	+/- 20%
19	Udział terapii 2L po CHT: Irynotekan	■	■	■	+/- 20%
20	Udział terapii 2L po CHT: Triflurydyna/typiracyl	■	■	■	+/- 20%

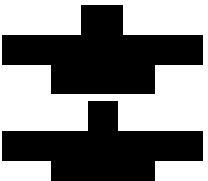
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.4.1.1. Pełna lista testowa-
nych parametrów i ich wpływ na wyniki jest dostępna w wersji elektronicznej modelu (arkusz 'Control
for Input Parameters').

9.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej AW testowano 21 scenariuszy analizy użyteczności kosztów, których założe-
nia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości CUA.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy pod- stawowej	Założenie analizy scena- riuszowej	Uzasadnienie rozważa- nego scenariusza
AW: 1	Korekta połowy cyklu: brak	Uwzględnienie korekty połowy cyklu	Brak uwzgl. korekty po- łowy cyklu	Założenie własne
AW: 2	Horyzont: 10 lat	Dożywotni (30 lat)	10 lat	Alternatywny próg od- cięcia dla horyzontu do- żywotniego
AW: 3	Horyzont: 20 lat	Dożywotni (30 lat)	20 lat	Alternatywny próg od- cięcia dla horyzontu do- żywotniego

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 4	Dyskontowanie: 0%	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów: 3,5%	Dyskontowanie kosztów: 0% Dyskontowanie efektów: 0%	Zgodnie z AOTMiT 2016
AW: 5	Dyskontowanie: 5%	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów: 5%	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów: 5%	Zgodnie z AOTMiT 2016
AW: 6	Utrata efektu w czasie: tak	Brak uwzględnienia zanikania skuteczności leczenia	Uwzględnienie zanikania skuteczności leczenia	Założenie własne: początek utraty efektu po 5 latach, całkowita utrata efektu po 7 latach u 89% pacjentów
AW: 7	Użyteczności: wg czasu do zgonu	Użyteczności zależne od stanu zdrowotnego	Użyteczności zależne od czasu do zgonu	Alternatywne podejście do naliczania użyteczności w modelu, na podst. KEYNOTE-859
AW: 8	Użyteczności stanów: europejski zestaw użyteczności (<i>cross-walk</i>)			Alternatywny zestaw norm użyteczności, przetestowany z uwagi na wysokie wartości użyteczności uzyskane przy polskim zestawie norm
AW: 9	Użyteczności stanów: zależne od interwencji			Uwzględnienie numerycznych różnic użyteczności między ramionami
AW: 10	Użyteczności: bez utraty użyteczności z powodu AEs		Utrata użyteczności z powodu AEs: 0	Założenie, że utrata użyteczności z powodu AEs jest wliczona w użyteczności stanów
AW: 11	Użyteczności: bez korekty ze względu na wiek	Użyteczności skorygowane o użyteczność związaną z wiekiem dla populacji ogólnej	Brak korekty o użyteczność związaną z wiekiem	Założenie własne
AW: 12	Modele OS: sklepane z 1 węzłem	Model sklepany proporcjonalnych szans z 2 węzłami (PEMBRO+CHT)	Model sklepany proporcjonalnych hazardów z 1 węzłem (PEMBRO+CHT)	Alternatywny model <i>spline</i> o realistycznej projekcji długookresowej
AW: 13	Modele PFS: sklepane z 1 węzłem	Model sklepany z rozkładem normalnym z 3 węzłami (PEMBRO+CHT) Model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami (CHT)	Model sklepany proporcjonalnych hazardów z 1 węzłem (PEMBRO+CHT) Model sklepany proporcjonalnych szans z 1 węzłem (CHT)	Alternatywny model <i>spline</i> o realistycznej projekcji długookresowej

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 14	Krzywa ToT dla PEMBRO: gamma	Model uogólniony gamma	Model gamma	Alternatywna krzywa parametryczna o dobrej jakości dopasowania do danych
AW: 15	Krzywa ToT dla PEMBRO: wykładnicza	Model uogólniony gamma	Model wykładniczy	Alternatywna krzywa parametryczna o dobrej jakości dopasowania do danych
AW: 16	Krzywa ToT dla PEMBRO: Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	Model uogólniony gamma	Krzywa Kaplana-Meiera + model wykładniczy (PEMBRO+CHT, CHT)	Model z wykorzystaniem estymacji Kaplana-Meiera w horyzoncie 2 lat i modelu parametrycznego
AW: 17	Chemioterapia: max 6 cykli	Bez ograniczeń max. liczby cykli CHT	Max. 6 cykli	W badaniu KEYNOTE-859 możliwe było odstawienie pochodnych platyny po 6 cyklach, zgodnie z lokalnymi wytycznymi
AW: 18	RDI = 100%	Dawki rzeczywiste leków z uwzględnieniem modyfikacji i przerw w leczeniu	Dawki planowe wszystkich leków	Założenie własne
AW: 19	Pembrolizumab: schemat co 6 tyg. u 100% leczonych	Dawkowanie PEMBRO w schemacie co 3 tyg.	Dawkowanie PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	Alternatywny schemat PEMBRO dopuszczony we wnioskowanym programie lekowym
AW: 20	udziały schematów CHT: FP – 100%, CAPOX – 0%	FP – 14,56%, CAPOX – 85,44% (PEMBRO+CHT) FP – 14,42%, CAPOX – 85,58% (CHT)	FP – 100%, CAPOX – 0% (PEMBRO+CHT i CHT)	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu KEYNOTE-859
AW: 21	udziały schematów CHT: FP – 0%, CAPOX – 100%	FP – 14,56%, CAPOX – 85,44% (PEMBRO+CHT) FP – 14,42%, CAPOX – 85,58% (CHT)	FP – 0%, CAPOX – 100% (PEMBRO+CHT i CHT)	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu KEYNOTE-859

Wyniki analizy scenariuszowej CUA przedstawiono w Rozdziale 10.4.1.2.

9.2.3 Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów

W ramach scenariuszowej AW testowano 18 scenariuszy analizy minimalizacji kosztów, których założenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76. Scenariusze testowane w analizie wrażliwości minimalizacji kosztów.

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 1	Korekta połowy cyklu: brak	Uwzględnienie korekty połowy cyklu	Brak uwzgl. korekty połowy cyklu	Założenie własne
AW: 2	Horyzont: 10 lat	Dożywotni (30 lat)	10 lat	Alternatywny próg odcięcia dla horyzontu dożywotniego
AW: 3	Horyzont: 20 lat	Dożywotni (30 lat)	20 lat	Alternatywny próg odcięcia dla horyzontu dożywotniego
AW: 4	Dyskontowanie kosztów: 0%	Dyskontowanie kosztów: 5%	Dyskontowanie kosztów: 0%	Zgodnie z AOTMiT 2016
AW: 5	Model OS: sklepany z 1 węzłem	Model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami	Model sklepany proporcjonalnych hazardów z 1 węzłem	Alternatywny model <i>spline</i> o realistycznej projekcji długookresowej
AW: 6	Model PFS: sklepany z 1 węzłem	Model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami	Model sklepany proporcjonalnych hazardów z 1 węzłem	Alternatywny model <i>spline</i> o realistycznej projekcji długookresowej
AW: 7	Krzywa ToT dla immunoterapii (PEMBRO i NIVO): gamma	Model uogólniony gamma	Model gamma	Alternatywna krzywa parametryczna o dobrej jakości dopasowania do danych
AW: 8	Krzywa ToT dla immunoterapii (PEMBRO i NIVO): wykładnicza	Model uogólniony gamma	Model wykładniczy	Alternatywna krzywa parametryczna o dobrej jakości dopasowania do danych
AW: 9	Krzywa ToT dla immunoterapii (PEMBRO i NIVO): Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	Model uogólniony gamma	Krzywa Kaplana-Meiera + model wykładniczy (PEMBRO+CHT, CHT)	Model z wykorzystaniem estymacji Kaplana-Meiera w horyzoncie 2 lat i modelu parametrycznego
AW: 10	Chemioterapia: max 6 cykli	Bez ograniczeń max. liczby cykli CHT	Max. 6 cykli	W badaniu KEYNOTE-859 możliwe było odstawienie pochodnych platyny po 6 cyklach, zgodnie z lokalnymi wytycznymi
AW: 11	RDI = 100%	Dawki rzeczywiste leków z uwzględnieniem modyfikacji i przerw w leczeniu	Dawki planowe wszystkich leków	Założenie własne
AW: 12	Pembrolizumab: schemat co 6 tyg. u 100% leczonych	PEMBRO w schemacie co 3 tyg. (100%)	PEMBRO w schemacie co 6 tyg. (100%)	Alternatywny schemat PEMBRO dopuszczony we wnioskowanym programie lekowym

Lp.	Scenariusz	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW: 13	Niwolumab: schemat co 3 tyg. (z CAPOX) u 100% leczonych	NIVO+CAPOX (co 3 tyg.) – 49%; NIVO+FOLFOX (co 2 tyg.) – 51%	NIVO+CAPOX (co 3 tyg.) – 100%	Porównanie pojedynczych schematów immunoterapii (PEMBRO co 3 tyg. vs NIVO co 3 tyg.)
AW: 14	Niwolumab: schemat co 2 tyg. (z FOLFOX) u 100% leczonych	NIVO+CAPOX (co 3 tyg.) – 49%; NIVO+FOLFOX (co 2 tyg.) – 51%	NIVO+FOLFOX (co 2 tyg.) – 100%	Porównanie pojedynczych schematów immunoterapii (PEMBRO co 3 tyg. vs NIVO co 2 tyg.)
AW: 15	Pembrolizumab: schemat co 6 tyg. u 100% leczonych Niwolumab: schemat co 3 tyg. (z CAPOX) u 100% leczonych	PEMBRO w schemacie co 3 tyg. (100%) NIVO w schemacie co 3 tyg. (49%) lub co 2 tyg. (51%)	PEMBRO w schemacie co 6 tyg. (100%) NIVO w schemacie co 3 tyg. (100%)	Porównanie pojedynczych schematów immunoterapii (PEMBRO co 6 tyg. vs NIVO co 3 tyg.)
AW: 16	Pembrolizumab: schemat co 6 tyg. u 100% leczonych Niwolumab: schemat co 2 tyg. (z FOLFOX) u 100% leczonych	PEMBRO w schemacie co 3 tyg. (100%) NIVO w schemacie co 3 tyg. (49%) lub co 2 tyg. (51%)	PEMBRO w schemacie co 6 tyg. (100%) NIVO w schemacie co 2 tyg. (100%)	Porównanie pojedynczych schematów immunoterapii (PEMBRO co 6 tyg. vs NIVO co 2 tyg.)
AW: 15	CHT w ramieniu PEMBRO+CHT: FP – 100%, CAPOX – 0%	FP – 14,56%, CAPOX – 85,44%	FP – 100%, CAPOX – 0%	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu KEYNOTE-859
AW: 16	CHT w ramieniu PEMBRO+CHT: FP – 0%, CAPOX – 100%	FP – 14,56%, CAPOX – 85,44%	FP – 0%, CAPOX – 100%	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu KEYNOTE-859

Wyniki analizy wrażliwości minimalizacji kosztów przedstawiono w Rozdziale 10.4.2.

9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

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

Dla parametrów, dla których nieznana była wartość błędu standardowego pomiaru przyjęto arbitralnie, że będzie ona wynosić 20% wartości średniej.

Tabela 77. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyka populacji docelowej- zmienne ciągłe (wiek, masa ciała, BSA)	normalny	Rozkłady w oparciu o średnie i SE z bada- nia KEYNOTE-859
Charakterystyka populacji docelowej – odsetki (rozkład płci)	beta	Rozkład w oparciu o wartości średnią i SE przyjętą na poziomie 20% wartości śred- niej
Liczba epizodów AEs	gamma	Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 20% wartości średnich
Parametry kosztowe	gamma	Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 20% wartości średnich
Zużycie zasobów (liczba świadczeń zwią- zanych z monitorowaniem w stanach PFS i PD)	gamma	Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 20% wartości średnich
Użyteczności stanów zdrowia	beta	Rozkłady w oparciu o średnie i SE z bada- nia KEYNOTE-859
Utrata użyteczności związana z AEs	beta	Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 20% wartości średnich
Względna intensywność dawkowania	beta	Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 20% wartości średnich
Odsetki pacjentów z otrzymujących 2+ li- nię leczenia	beta	Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 20% wartości średnic)
Rozkład 2+ linii leczenia	beta	Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 20% wartości średnic)
Czas trwania 2+ linii leczenia	log-normalny	Rozkłady w oparciu o wartości średnie i SE przyjęte na poziomie 20% wartości średnich
Parametry modeli przeżycia (OS, PFS, ToT)	wielowymiarowy normalny	Rozkłady w oparciu o macierze wariancji- kowariancji wygenerowane w procesie dopasowania krzywych do danych prze- życia z badania KEYNOTE-859

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 10.4.1.3.

10 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na zaniedbywalne – w stosunku do wydatków płatnika publicznego – koszty ponoszone przez pacjentów, w szczególności brak

współpłacenia pacjenta za wnioskowaną interwencję oraz komparatory, odstąpiono od przeprowadzenia oddzielnych obliczeń uznając, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

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

10.1 Analiza podstawowa użyteczności kosztów i efektywności kosztów (PEMBRO+CHT vs CHT)

10.1.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższych tabelach, kolejno w wariantach z uwzględnieniem (Tabela 78) i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA (Tabela 79), zestawiono oszacowania zdyskontowanych kosztów ponoszonych na leczenie HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 , z zastosowaniem wnioskowanej technologii (PEMBRO+CHT) oraz komparatora (CHT), z wyodrębnieniem poszczególnych kategorii kosztowych.

Tabela 78. Zestawienie oszacowań kosztów (analiza podstawowa CUA/CEA, z uwzględnieniem RSS).

Kategoria	PEMBRO+CHT	CHT	PEMBRO+CHT vs CHT
Koszty lekowe, w tym:		1 782 zł	
Immunoterapia (PEMBRO)		0 zł	
Chemioterapia (CHT)	1 974 zł	1 782 zł	192 zł
Koszty podania/wydania leków	11 400 zł	4 892 zł	6 508 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia	8 416 zł	5 564 zł	2 852 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 225 zł	3 052 zł	173 zł
Koszty dalszych linii aktywnego leczenia	67 396 zł	75 058 zł	-7 661 zł
Koszty opieki końca życia	19 628 zł	20 600 zł	-972 zł
Łączny koszt		110 947 zł	

Tabela 79. Zestawienie oszacowań kosztów (analiza podstawowa CUA/CEA, bez uwzględnienia RSS).

Kategoria	PEMBRO+CHT	CHT	PEMBRO+CHT vs CHT
Koszty lekowe, w tym:	377 752 zł	1 782 zł	375 970 zł

Kategoria	PEMBRO+CHT	CHT	PEMBRO+CHT vs CHT
Immunoterapia (PEMBRO)	375 777 zł	0 zł	375 777 zł
Chemioterapia (CHT)	1 974 zł	1 782 zł	192 zł
Koszty podania/wydania leków	11 400 zł	4 892 zł	6 508 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia	8 416 zł	5 564 zł	2 852 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 225 zł	3 052 zł	173 zł
Koszty dalszych linii aktywnego leczenia	67 396 zł	75 058 zł	-7 661 zł
Koszty opieki końca życia	19 628 zł	20 600 zł	-972 zł
Łączny koszt	487 817 zł	110 947 zł	376 870 zł

Średni całkowity koszt leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 u jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim oszacowano na [REDACTED] (487,8 tys. zł bez uwzględnienia RSS) w ramieniu PEMBRO+CHT oraz 110,9 tys. zł w ramieniu CHT. Największy udział w całkowitym koszcie wnioskowanej technologii ma koszt leku KEYTRUDA ([REDACTED] w wariacie z RSS i 77% bez RSS).

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

Tabela 80. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu (analiza podstawowa CUA/CEA).

Kategoria	PEMBRO+CHT	CHT	PEMBRO+CHT vs CHT
Lata życia - łącznie, w tym:	2,470	1,501	0,969
Lata życia wolne od progresji choroby (PFS)	2,017	1,019	0,998
Lata życia po progresji choroby (PD)	0,453	0,482	-0,029
QALY - łącznie, w tym:	2,226	1,368	0,857
QALY w okresie wolnym od progresji choroby (PFS)	1,826	0,942	0,884
QALY w okresie po progresji choroby (PD)	0,404	0,430	-0,026
utrata QALY związana z AEs	-0,004	-0,003	-0,001

Średnia liczba zdyskontowanych lat życia (LY) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY) wynosi odpowiednio 2,47 i 2,23 dla terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz 1,50 i 1,37 dla CHT, w przeliczeniu na jednego pacjenta.

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

10.1.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 81. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS).

Wyniki	PEMBRO+CHT	CHT	Różnica (PEMBRO+CHT vs CHT)
Całkowite koszty		110 947 zł	
Uzyskane LY	2,47	1,50	0,97
Uzyskane QALY	2,23	1,37	0,86
ICER [za LYG]			
ICUR [za QALY]			

Zastosowanie terapii PEMBRO+CHT zamiast standardowej chemioterapii wiąże się z dodatkowym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w wysokości oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w wysokości 0,86 QALY oraz 0,97 lat życia.

Otrzymana w analizie wartość wskaźnika ICUR, tj. koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora, wyniosła

Wynik znajduje się

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na

10.1.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 82. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS).

Wyniki	PEMBRO+CHT	CHT	Różnica (PEMBRO+CHT vs CHT)
Całkowite koszty	487 817 zł	110 947 zł	376 870 zł
Uzyskane LY	2,47	1,50	0,97
Uzyskane QALY	2,23	1,37	0,86
ICER [za LYG]	389 062 zł/LYG		
ICUR [za QALY]	439 654 zł/QALY		

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu KEYTRUDA, różnica kosztów między wnioskowaną technologią a komparatorem wzrasta do 376,9 tys. zł, a wartość wskaźnika ICUR wynosi **439 654 zł/QALY** i przekracza wysokość obowiązującego progu opłacalności dla technologii lekowych w Polsce. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na **389 062 zł/LYG**.

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

10.2 Analiza podstawowa minimalizacji kosztów (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT)

W ramach CMA porównano koszty immunoterapii pembrolizumabem i niwolumabem (oba w skojarzeniu z chemioterapią) w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem dyskontowania kosztów na poziomie 5% rocznie.

10.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Tabela 83 przedstawia wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

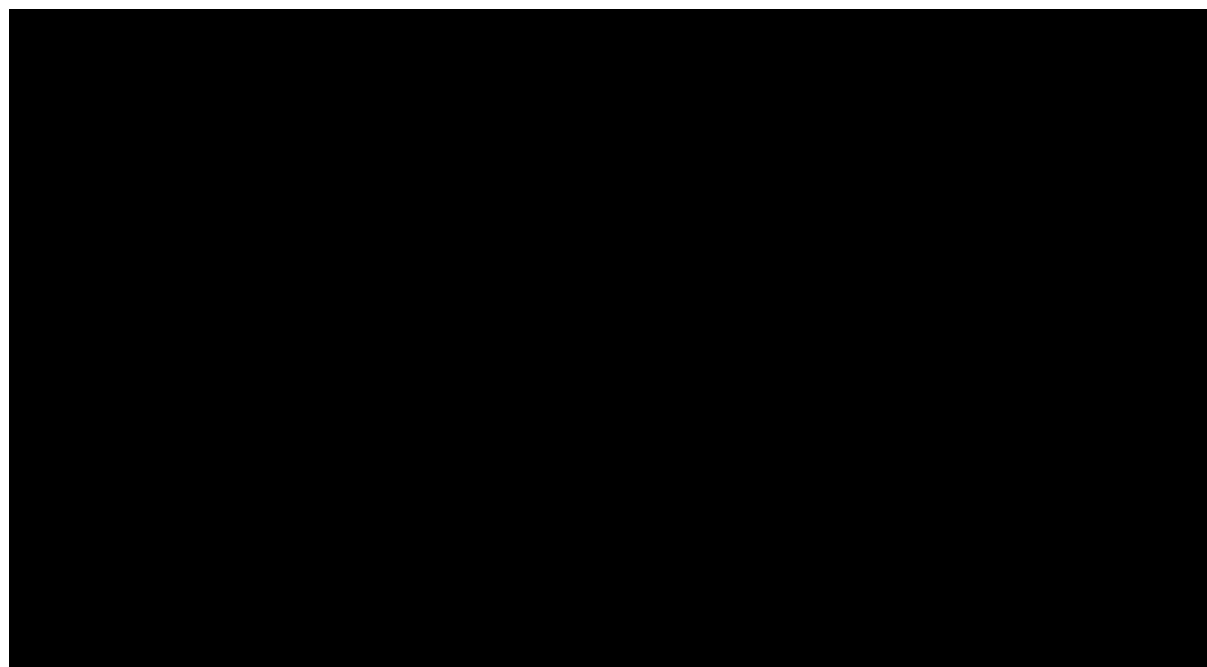
Tabela 83. Wyniki CMA (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT) – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	PEMBRO+CHT	NIVO+CHT	PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT
Koszty lekowe, w tym:		188 894 zł	
Immunoterapia (PEMBRO / NIVO)		186 174 zł	
Chemioterapia (CHT)	2 053 zł	2 720 zł	-667 zł
Koszty podania/wydania leków	12 824 zł	16 423 zł	-3 599 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia	9 379 zł	9 210 zł	169 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 225 zł	3 271 zł	-46 zł
Koszty dalszych linii aktywnego leczenia	65 409 zł	65 409 zł	0 zł
Koszty opieki końca życia	19 064 zł	19 064 zł	0 zł
Łączny koszt		302 271 zł	

Średni koszt terapii PEMBRO+CHT wynosi [REDACTED]
[REDACTED] od kosztu leczenia strategią NIVO+CHT (302,3 tys. zł).

Strukturę kosztów całkowitych porównywanych strategii leczenia wg wyróżnionych kategorii przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 30. Wyniki analizy podstawowej CMA wg kategorii kosztów - wariant z uwzględnieniem RSS.



Główną składową całkowitego kosztu w obu ramionach leczenia stanowił koszt immunoterapii (udział w łącznych koszcie odpowiednio [REDACTED] i 62%). [REDACTED]

), co wynikało ze średnio dłuższego czasu stosowania pembrolizumabu – maksymalny czas trwania terapii PEMBRO we wnioskowanym programie nie jest limitowany, podczas gdy leczenie NIVO w programie B.58 może być stosowane maksymalnie przez 2 lata. Koszt chemioterapii oraz podania leków był nieznacznie niższy dla wnioskowanej technologii (łącznie oszczędności [REDACTED]), co wynika z częstszego podania schematu NIVO+CHT (rytm 2-3 tygodniowy) niż PEMBRO+CHT (rytm 3-tygodniowy). W wyniku założenia braku różnic w skuteczności obu immunoterapii, koszty ponoszone po progresji choroby nie są różniące między porównywanymi strategiami leczenia.

10.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów w wariantcie nieuwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka.

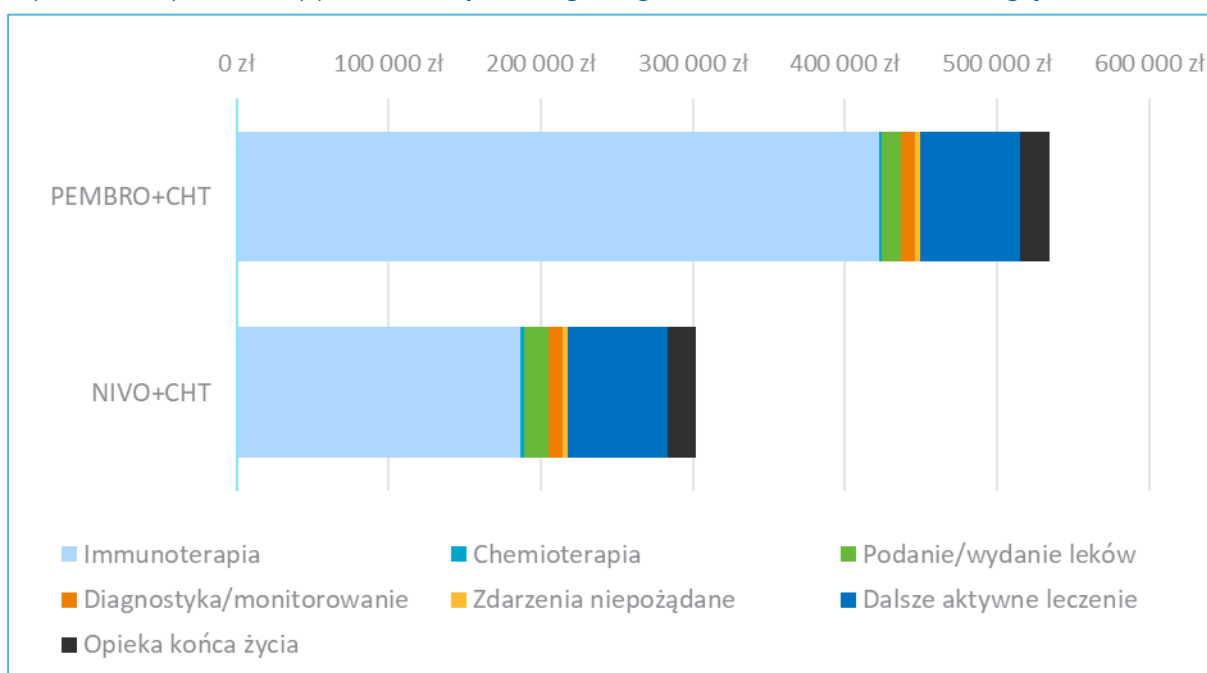
Tabela 84. Wyniki CMA (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT) – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	PEMBRO+CHT	NIVO+CHT	PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT
Koszty lekowe, w tym:	424 245 zł	188 894 zł	235 352 zł
Immunoterapia (PEMBRO / NIVO)	422 192 zł	186 174 zł	236 018 zł
Chemioterapia (CHT)	2 053 zł	2 720 zł	-667 zł
Koszty podania/wydania leków	12 824 zł	16 423 zł	-3 599 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia	9 379 zł	9 210 zł	169 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 225 zł	3 271 zł	-46 zł
Koszty dalszych linii aktywnego leczenia	65 409 zł	65 409 zł	0 zł
Koszty opieki końca życia	19 064 zł	19 064 zł	0 zł
Łączny koszt	534 147 zł	302 271 zł	231 875 zł

Średni koszt terapii PEMBRO+CHT wynosi 534,1 tys. zł i jest o **231,9 tys. zł wyższy** od kosztu leczenia strategią NIVO+CHT (302,3 tys. zł).

Szczegółową strukturę kosztów przedstawiono na kolejnym wykresie.

Wykres 31. Wyniki analizy podstawowej CMA wg kategorii kosztów - wariant bez uwzględnienia RSS.



Podobnie jak w wariantcie bez uwzględnienia RSS, główną składową całkowitego kosztu w obu ramionach leczenia stanowił koszt immunoterapii (udział w łącznych koszcie odpowiednio 79% i 62%).

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

10.3 Analiza progowa (CUA/CMA) dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktu leczniczego KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, przy których:

- w analizie użyteczności kosztów (vs CHT): koszt uzyskania jednego QALY, wynikający z zastąpienia komparatora wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu kosztowej

efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (217 641 zł/QALY).

- w analizie minimalizacji kosztów (vs NIVO+CHT): koszt wnioskowanej technologii jest równy kosztowi komparatora.

Tabela 85. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu KEYTRUDA, analiza podstawowa.

Analiza	Progowa CZN	Progowa UCZ	Progowa CH	Progowa CHB
Użyteczności kosztów (CUA), vs CHT				
Minimalizacji kosztów (CMA), vs NIVO+CHT				

Progowe ceny zbytu netto opakowania jednostkowego leku KEYTRUDA w analizie podstawowej wynoszą (CMA) i (CUA), a progowe ceny hurtowe brutto – (CMA) i (CUA), tj. są odpowiednio: (CMA) (CUA) od maksymalnej CHB w proponowanej w ramach instrumentu dzielenia ryzyka.

10.4 Analiza wrażliwości

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

- Deterministycznej analizy wrażliwości – jednokierunkowej (CUA) i scenariuszowej (CUA i CMA),
- Probabilistycznej analizy wrażliwości (CUA).

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

10.4.1 Analiza wrażliwości użyteczności kosztów (PEMBRO+CHT vs CHT)

10.4.1.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości (OWSA)

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

Wariant z uwzględnieniem RSS

Główne wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresie, uwzględniając 20 parametrów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR.

Tabela 86. Wyniki jednokierunkowej AW (OWSA) - Top 20 parametrów o największym wpływie na ICUR (z uwzględnieniem RSS).

Ran- king	nazwa parametru (zakres wartości min-max)	ICUR- min. wartość parametru	ICUR- max. wartość parametru	łączny rozrzut ICUR
1	Wiek (lata)			
2	% pacjentów z CHT, którzy otrzymują 2L leczenia			
3	% pacjentów z PEMBRO+CHT, którzy otrzymują 2L leczenia			
4	Udział terapii 2L po CHT: Paklitaksel + ramucyrumab			
5	Udział terapii 2L po PEMBRO+CHT: Paklitaksel + ramucyrumab			
6	Koszt hospitalizacji jednodniowej w programie			
7	Użyteczność w trakcie AEs st. 3+			
8	Użyteczność bez AEs st. 3+			
9	Użyteczność w stanie PFS			
10	RDI: Pembrolizumab Q3W			
11	Koszt ryczałtu za diagnostykę w programie			
12	Tyg. częstość rozliczania ryczałtu za diagnostykę w programie			
13	Masa ciała pacjentów (kg)			
14	Użyteczność w stanie progresji			
15	Udział terapii 2L po CHT: Paklitaksel			
16	Koszt hospitalizacji jednodniowej związanej z podaniem CHT			
17	Udział terapii 2L po CHT: Irynotekan			
18	Udział terapii 2L po CHT: Triflurydyna/typiracyl			
19	Udział terapii 2L po PEMBRO+CHT: Irynotekan			
20	Koszt świadczenia oceny skuteczności chemioterapii			

Wykres 32. Wykres tornado (OWSA) – Top 20 parametrów o największym wpływie na ICUR (z uwzględnieniem RSS).



Największą zmienność wyników uzyskano po modyfikacji początkowego wieku pacjentów (zmiana ICUR o [REDACTED] między wariantami min-max) oraz przy zmianie odsetka pacjentów otrzymujących drugą linię leczenia (zmiana ICUR o [REDACTED] między wariantami min-max). Sumaryczny wpływ pozostałych parametrów na ICUR był bardziej umiarkowany [REDACTED]

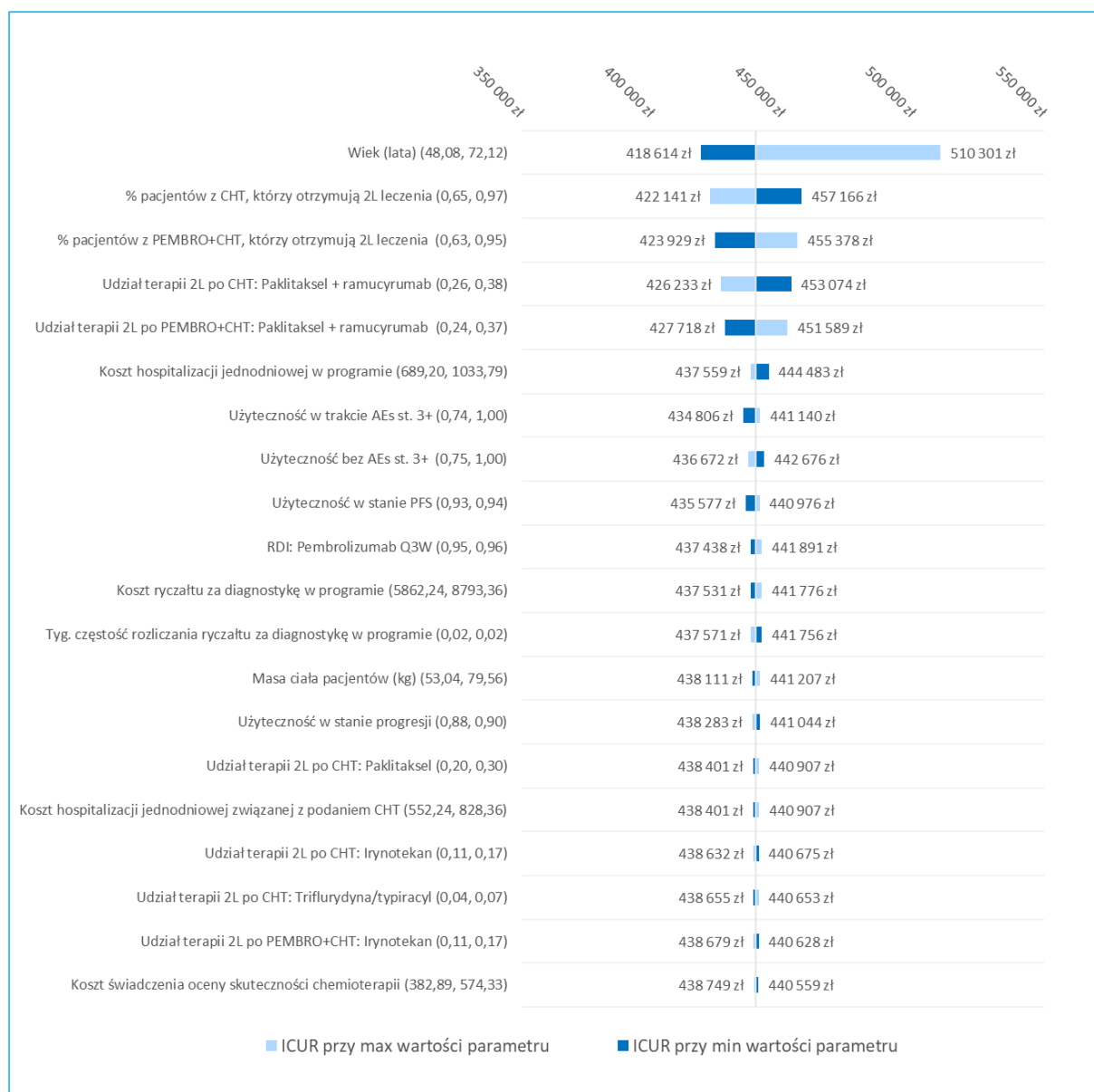
Wariant bez uwzględnienia RSS

Główne wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (OWSA) bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA przedstawiono poniżej w tabeli i na wykresie, uwzględniając 20 parametrów o największym sumarycznym wpływie na wartość ICUR.

Tabela 87. Wyniki jednokierunkowej AW (OWSA) - Top 20 parametrów o największym wpływie na ICUR (bez uwzględnienia RSS).

Ran- king	nazwa parametru (zakres wartości min-max)	ICUR- min. wartość parametru	ICUR- max. wartość parametru	łączny rozrzut ICUR
1	Wiek (lata)	418 614 zł/QALY	510 301 zł/QALY	91 687 zł/QALY
2	% pacjentów z CHT, którzy otrzymują 2L leczenia	457 166 zł/QALY	422 141 zł/QALY	35 025 zł/QALY
3	% pacjentów z PEMBRO+CHT, którzy otrzymują 2L leczenia	423 929 zł/QALY	455 378 zł/QALY	31 449 zł/QALY
4	Udział terapii 2L po CHT: Paklitaksel + ramucyrumab	453 074 zł/QALY	426 233 zł/QALY	26 841 zł/QALY
5	Udział terapii 2L po PEMBRO+CHT: Paklitaksel + ramucyrumab	427 718 zł/QALY	451 589 zł/QALY	23 871 zł/QALY
6	Użyteczność w trakcie AEs st. 3+	444 483 zł/QALY	437 559 zł/QALY	6 924 zł/QALY
7	Użyteczność bez AEs st. 3+	434 806 zł/QALY	441 140 zł/QALY	6 334 zł/QALY
8	Użyteczność w stanie PFS - PEMBRO+CHT	442 676 zł/QALY	436 672 zł/QALY	6 004 zł/QALY
9	RDI: Pembrolizumab Q3W	435 577 zł/QALY	440 976 zł/QALY	5 399 zł/QALY
10	Użyteczność w stanie progresji – CHT	437 438 zł/QALY	441 891 zł/QALY	4 453 zł/QALY
11	Koszt hospitalizacji jednodniowej w programie	437 531 zł/QALY	441 776 zł/QALY	4 245 zł/QALY
12	Użyteczność w stanie progresji - PEMBRO+CHT	441 756 zł/QALY	437 571 zł/QALY	4 185 zł/QALY
13	Użyteczność w stanie PFS – CHT	438 111 zł/QALY	441 207 zł/QALY	3 096 zł/QALY
14	Odsetek kobiet	441 044 zł/QALY	438 283 zł/QALY	2 761 zł/QALY
15	Koszt ryczałtu za diagnostykę w programie	438 401 zł/QALY	440 907 zł/QALY	2 506 zł/QALY
16	Tyg. częstość rozliczania ryczałtu za diagnostykę w programie	438 401 zł/QALY	440 907 zł/QALY	2 506 zł/QALY
17	Koszt hospitalizacji jednodniowej związanej z podaniem CHT	440 675 zł/QALY	438 632 zł/QALY	2 043 zł/QALY
18	Udział terapii 2L po PEMBRO+CHT: Paklitaksel	438 655 zł/QALY	440 653 zł/QALY	1 998 zł/QALY
19	Udział terapii 2L po CHT: Irynotekan	440 628 zł/QALY	438 679 zł/QALY	1 949 zł/QALY
20	Udział terapii 2L po CHT: Triflurydyna/typiracyl	440 559 zł/QALY	438 749 zł/QALY	1 810 zł/QALY

Wykres 33. Wykres tornado (OWSA) – Top 20 parametrów o największym wpływie na ICUR (bez uwzględnienia RSS).



Wpływ poszczególnych parametrów na wyniki analizy był analogiczny jak w wariancie z uwzględnieniem RSS (por. Tabela 86). W każdym wariancie wartość ICUR znajdowała się znacząco powyżej progu efektywności kosztów.

10.4.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wariant z uwzględnieniem RSS

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

Tabela 88. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+CHT vs CHT) – z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszty - PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty - CHT	QALY - PEMBRO+CHT	QALY - CHT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR	progowa CZN KEYTRUDA
Analiza podstawowa			110 947 zł	2,23	1,37		0,86			
Korekta połowy cyklu: brak			110 943 zł	2,22	1,36		0,86			
Horyzont: 10 lat			110 045 zł	1,88	1,31		0,57			
Horyzont: 20 lat			110 855 zł	2,14	1,36		0,78			
Dyskontowanie: 0%			114 329 zł	2,63	1,47		1,17			
Dyskontowanie: 5%			110 947 zł	2,10	1,34		0,77			
Utrata efektu w czasie: tak			110 947 zł	2,00	1,37		0,63			
Użyteczności: wg czasu do zgonu			110 947 zł	2,16	1,33		0,83			
Użyteczności stanów: europejski zestaw użyteczności (cross-walk)			110 947 zł	1,89	1,15		0,73			
Użyteczności stanów: zależne od interwencji			110 947 zł	2,24	1,36		0,88			
Użyteczności: bez utraty użyteczności z powodu AEs			110 947 zł	2,09	1,22		0,87			
Użyteczności: bez korekty ze względu na wiek			110 947 zł	2,29	1,38		0,91			
Modele OS: sklejane z 1 węzłem			110 947 zł	1,93	1,37		0,56			

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wariant	Koszty - PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty - CHT	QALY - PEMBRO+CHT	QALY - CHT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR	progowa CZN KEYTRUDA
Modele PFS: sklejane z 1 węzłem			111 446 zł	2,23	1,27		0,96			
Krzywa ToT dla PEMBRO: Gamma			110 947 zł	2,23	1,37		0,86			
Krzywa ToT dla PEMBRO: wykładnicza			110 947 zł	2,23	1,37		0,86			
Krzywa ToT dla PEMBRO: Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza			110 947 zł	2,23	1,37		0,86			
Chemioterapia: max 6 cykli			107 188 zł	2,23	1,37		0,86			
RDI = 100%			111 067 zł	2,23	1,37		0,86			
Pembrolizumab: schemat co 6 tyg. u 100% leczonych			110 947 zł	2,23	1,37		0,86			
udziały schematów CHT: FP – 100%, CAPOX – 0%			113 030 zł	2,23	1,37		0,86			
udziały schematów CHT: FP – 0%, CAPOX – 100%			110 596 zł	2,23	1,37		0,86			

W większości scenariuszy analizy wnioskowana technologia [REDACTED]. Największy wzrost wartości wskaźnika ICUR odnotowano w scenariuszach: z 10-letnim horyzontem analizy [REDACTED]), alternatywną krzywą OS dla wnioskowanej technologii [REDACTED] oraz przy założeniu zanikania skuteczności leku w czasie [REDACTED].

Wybór krzywej czasu leczenia pembrolizumabem miał umiarkowany [REDACTED] wpływ na ICUR. Wyniki analizy dla alternatywnego schematu dawkowania pembrolizumabu (co 6 tyg.) były zbliżone do uzyskanych dla rytmu 3-tygodniowego (wzrost ICUR [REDACTED]).

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wariant bez uwzględnienia RSS

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

Tabela 89. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+CHT vs CHT) – bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszty - PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty - CHT	QALY - PEMBRO+CHT	QALY - CHT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR	progowa CZN KEYTRUDA
Analiza podstawowa	487 817 zł	375 777 zł	110 947 zł	2,23	1,37	376 870 zł	0,86	439 654 zł/QALY	0,0%	
Korekta połowy cyklu: brak	487 819 zł	375 777 zł	110 943 zł	2,22	1,36	376 875 zł	0,86	439 470 zł/QALY	0,0%	
Horyzont: 10 lat	485 103 zł	375 777 zł	110 045 zł	1,88	1,31	375 058 zł	0,57	659 713 zł/QALY	50,1%	
Horyzont: 20 lat	487 074 zł	375 777 zł	110 855 zł	2,14	1,36	376 219 zł	0,78	482 483 zł/QALY	9,7%	
Dyskontowanie: 0%	499 899 zł	380 717 zł	114 329 zł	2,63	1,47	385 570 zł	1,17	330 410 zł/QALY	-24,8%	
Dyskontowanie: 5%	487 817 zł	375 777 zł	110 947 zł	2,10	1,34	376 870 zł	0,77	491 475 zł/QALY	11,8%	
Utrata efektu w czasie: tak	488 779 zł	375 777 zł	110 947 zł	2,00	1,37	377 832 zł	0,63	598 287 zł/QALY	36,1%	
Użyteczności: wg czasu do zgonu	487 817 zł	375 777 zł	110 947 zł	2,16	1,33	376 870 zł	0,83	455 785 zł/QALY	3,7%	
Użyteczności stanów: europejski zestaw użyteczności (cross-walk)	487 817 zł	375 777 zł	110 947 zł	1,89	1,15	376 870 zł	0,73	513 162 zł/QALY	16,7%	
Użyteczności stanów: zależne od interwencji	487 817 zł	375 777 zł	110 947 zł	2,24	1,36	376 870 zł	0,88	429 935 zł/QALY	-2,2%	
Użyteczności: bez utraty użyteczności z powodu AEs	487 817 zł	375 777 zł	110 947 zł	2,09	1,22	376 870 zł	0,87	434 420 zł/QALY	-1,2%	
Użyteczności: bez korekty ze względu na wiek	487 817 zł	375 777 zł	110 947 zł	2,29	1,38	376 870 zł	0,91	415 623 zł/QALY	-5,5%	
Modele OS: sklejane z 1 węzłem	489 171 zł	375 777 zł	110 947 zł	1,93	1,37	378 223 zł	0,56	671 289 zł/QALY	52,7%	
Modele PFS: sklejane z 1 węzłem	487 536 zł	375 777 zł	111 446 zł	2,23	1,27	376 090 zł	0,96	391 941 zł/QALY	-10,9%	
Krzywa ToT dla PEMBRO: Gamma	484 193 zł	372 273 zł	110 947 zł	2,23	1,37	373 246 zł	0,86	435 426 zł/QALY	-1,0%	

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wariant	Koszty - PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty - CHT	QALY - PEMBRO+CHT	QALY - CHT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR	progowa CZN KEYTRUDA
Krzywa ToT dla PEMBRO: wykładnicza	485 201 zł	373 248 zł	110 947 zł	2,23	1,37	374 254 zł	0,86	436 601 zł/QALY	-0,7%	■
Krzywa ToT dla PEMBRO: Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	516 664 zł	403 365 zł	110 947 zł	2,23	1,37	405 717 zł	0,86	473 307 zł/QALY	7,7%	■
Chemioterapia: max 6 cykli	486 826 zł	375 777 zł	107 188 zł	2,23	1,37	379 638 zł	0,86	442 883 zł/QALY	0,7%	■
RDI = 100%	505 681 zł	393 484 zł	111 067 zł	2,23	1,37	394 614 zł	0,86	460 354 zł/QALY	4,7%	■
Pembrolizumab: schemat co 6 tyg. u 100% leczonych	501 805 zł	391 039 zł	112 190 zł	2,23	1,37	389 615 zł	0,86	454 522 zł/QALY	3,3%	■
udziały schematów CHT: FP – 100%, CAPOX – 0%	487 374 zł	375 777 zł	113 030 zł	2,23	1,37	374 344 zł	0,86	436 707 zł/QALY	-0,7%	■
udziały schematów CHT: FP – 0%, CAPOX – 100%	487 893 zł	375 777 zł	110 596 zł	2,23	1,37	377 297 zł	0,86	440 151 zł/QALY	0,1%	■

Wpływ poszczególnych scenariuszy AW na wyniki CUA był analogiczny jak w analizie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEY-TRUDA (por. Tabela 88), przy czym w każdym z testowanych scenariuszy wartość ICUR przekraczała obowiązujący próg opłacalności technologii lekowych w Polsce.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

10.4.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

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

Wariant z uwzględnieniem RSS

Statystyki wyników PSA z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla pembrolizumabu przedstawia Tabela 90.

Tabela 90. Wyniki PSA – statystyki rozkładu kosztów i wyników (z uwzględnieniem RSS).

Parametr	średnia (95% CI) – PEMBRO+CHT	średnia (95% CI) – CHT	Różnica - PEMBRO+CHT vs CHT
Koszty całkowite		110 409 zł (70 181 zł; 147 837 zł)	
Lata życia	2,49 (2,18; 2,90)	1,52 (1,34; 1,75)	0,98 (0,57; 1,42)
QALY	2,25 (1,98; 2,59)	1,38 (1,23; 1,58)	0,86 (0,51; 1,24)

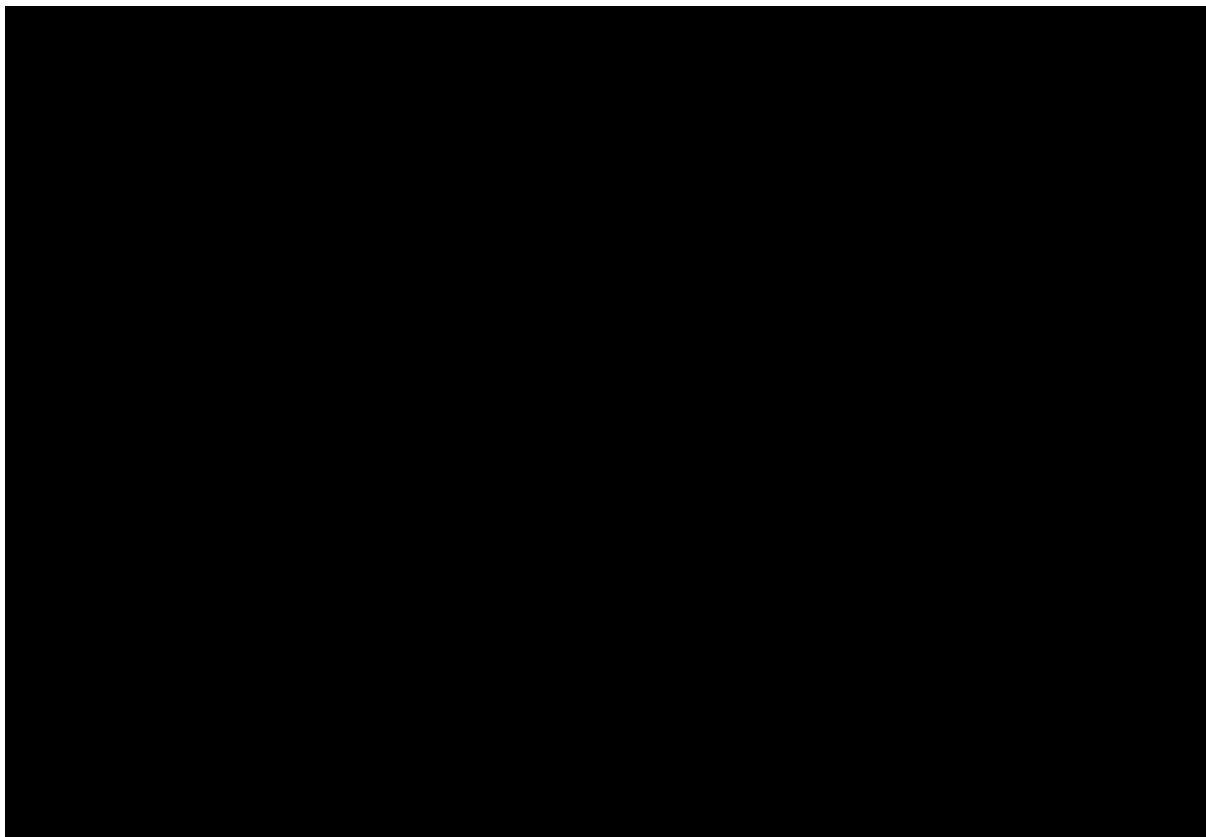
Wartość ICUR uzyskana dla uśrednionych wyników analizy probabilistycznej nie odbiegała znacząco (różnica 0,4%) od analizy podstawowej (zob. Tabela 91).

Tabela 91. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (z uwzględnieniem RSS).

Analiza	Inkrementalny koszt	Inkrementalny efekt (QALY)	ICUR
Podstawowa (deterministyczna)		0,86	
Probabilistyczna (uśrednione wyniki 1 000 iteracji PSA)		0,86	
% różnica względem analizy podstawowej		0,8%	

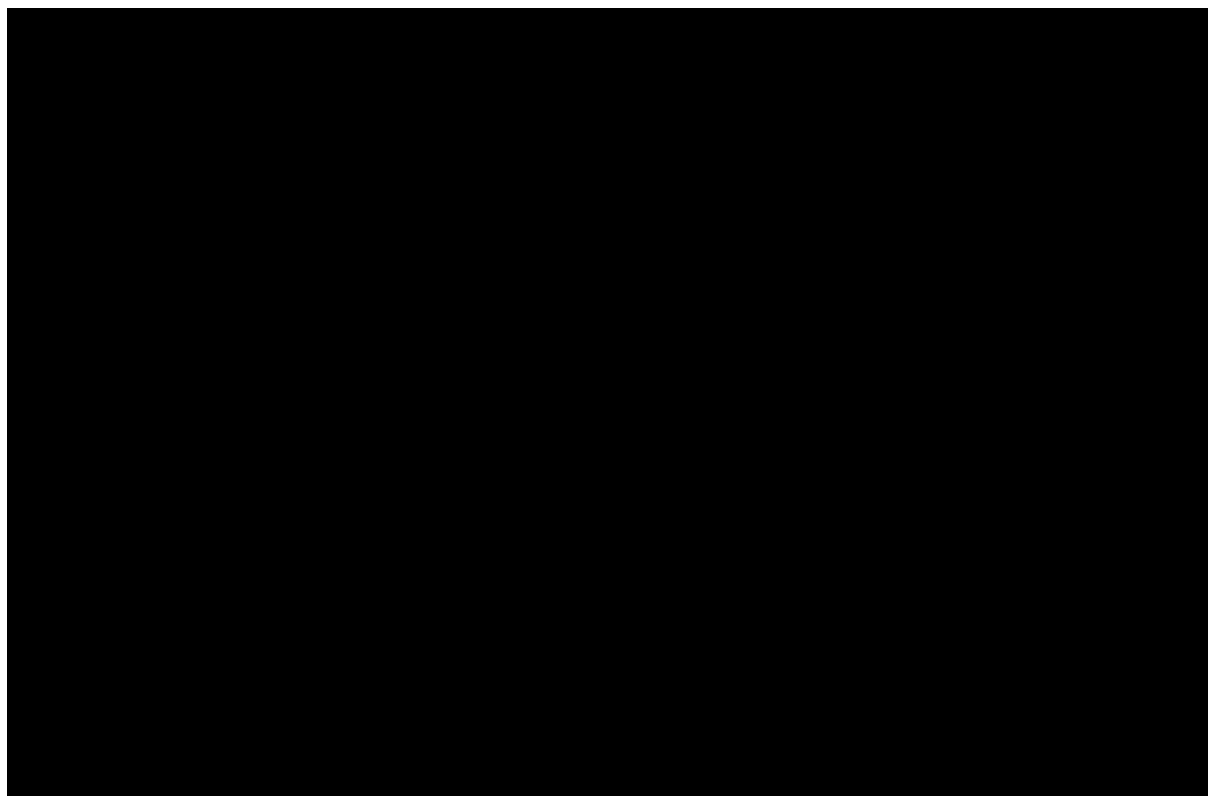
Niepewność wyników modelu zobrazowano również w postaci graficznej za pomocą wykresów rozrzutu wyników (z ang. *scatterplot*), na których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność, odpowiadający pojedynczej iteracji modelu, przedstawia inkrementalne koszty oraz wyniki zdrowotne (QALY) dla porównania wnioskowanej technologii i komparatora (zob. Wykres 34). Punkty znajdujące się pod linią przerywaną, wyznaczającą obowiązujący próg opłacalności technologii lekowych w Polsce (ICUR = 217 641 zł/QALY), reprezentują iteracje PSA w których wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo.

Wykres 34. Wykres rozrzutu wyników CUA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (z uwzględnieniem RSS).



Wykres 35 przedstawia prawdopodobieństwo efektywności kosztów terapii PEMBRO+CHT względem CHT w zależności od przyjętej gotowości do zapłaty płatnika za jednostkę QALY.

Wykres 35. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).



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

Wariant bez uwzględnienia RSS

Statystyki wyników PSA bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla pembrolizumabu przedstawia Tabela 92.

Tabela 92. Wyniki PSA – statystyki rozkładu kosztów i wyników (bez uwzględnienia RSS).

Parametr	średnia (95% CI) – PEMBRO+CHT	średnia (95% CI) – CHT	Różnica - PEMBRO+CHT vs CHT
Koszty całkowite	490 696 zł (302 566 zł; 547 947 zł)	111 148 zł (75 089 zł; 150 809 zł)	379 548 zł (191 691 zł; 449 170 zł)
Lata życia	2,49 (2,16; 2,91)	1,52 (1,34; 1,78)	0,97 (0,57; 1,42)
QALY	2,24 (1,96; 2,59)	1,38 (1,23; 1,60)	0,86 (0,51; 1,24)

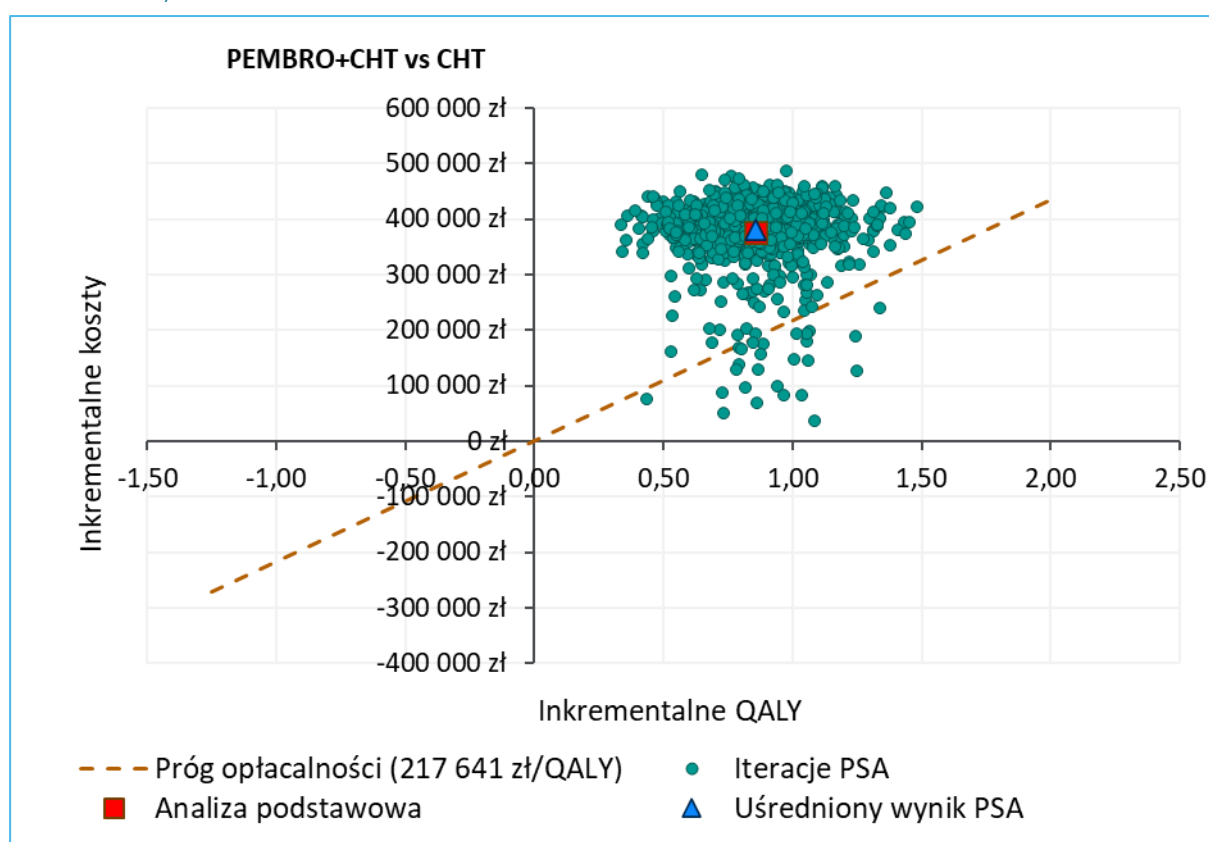
Wartość ICUR uzyskana dla uśrednionych wyników analizy probabilistycznej nie odbiegała znacząco (różnica 0,8%) od analizy podstawowej (zob. Tabela 93).

Tabela 93. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (bez uwzględnienia RSS).

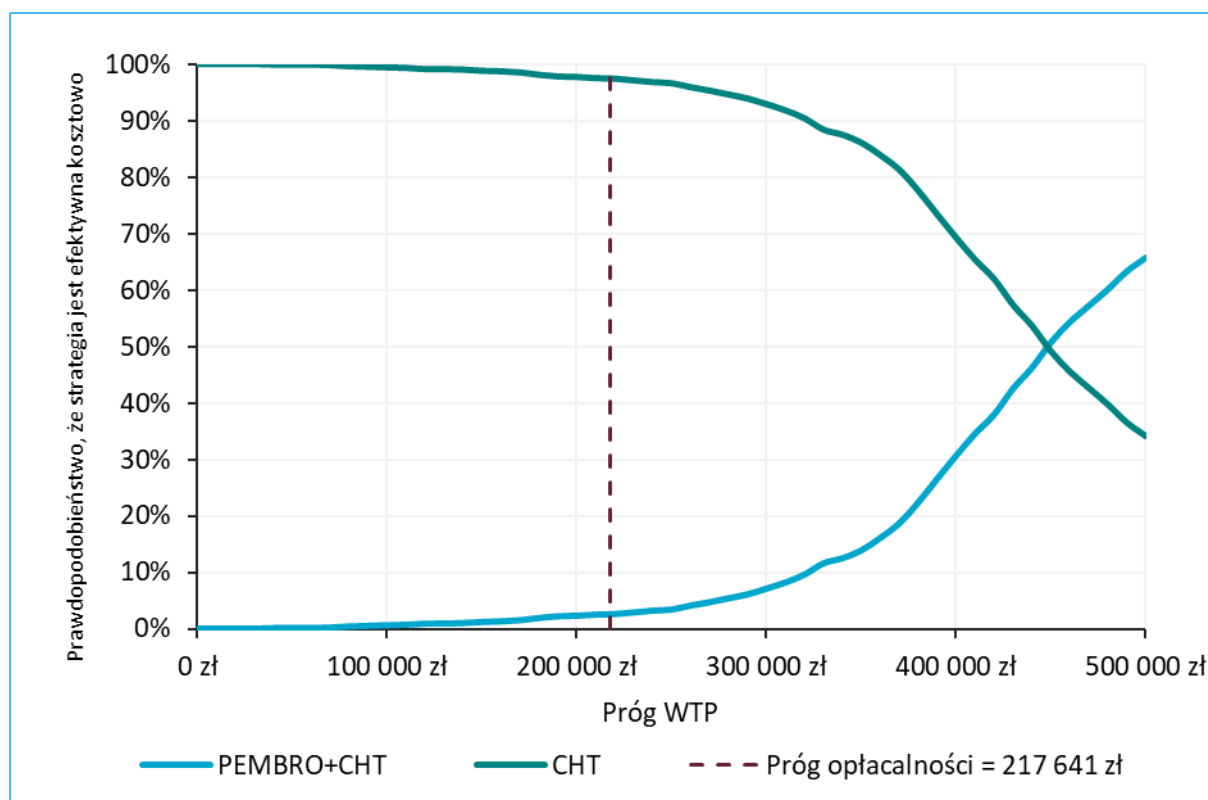
Analiza	Inkrementalny koszt	Inkrementalny efekt (QALY)	ICUR
Podstawowa (deterministyczna)	376 870 zł	0,86	439 654 zł/QALY
Probabilistyczna (uśrednione wyniki 1 000 iteracji PSA)	379 548 zł	0,86	442 988 zł/QALY
% różnica względem analizy podstawowej	0,7%	0,0%	0,8%

Wykresy: rozrzutu wyników inkrementalnych oraz krzywej akceptowalności efektywności kosztów przedstawiono poniżej (zob. Wykres 36, Wykres 37).

Wykres 36. Wykres rozrzutu wyników CUA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (bez uwzględnienia RSS).



Wykres 37. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).



W wariancie bez uwzględnienia RSS prawdopodobieństwo, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest strategią efektywną kosztowo względem samej CHT, wynosi **2,6%** przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (217 641 zł).

10.4.2 Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT)

Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla porównania immunoterapii z zastosowaniem pembrolizumabu lub niwolumabu (oba w skojarzeniu z CHT), przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka dla wnioskowanej technologii. Założenia poszczególnych scenariuszy przedstawiono w Rozdziale 9.2.3, Tabela 76.

Tabela 94. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszty - PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty – NIVO+CHT	Różnica kosztów	zmiana % różnicy kosztów	progowa CZN KEY-TRUDA
Analiza podstawowa			302 271 zł			
Korekta połowy cyklu: brak			302 266 zł			
Horyzont: 10 lat			298 264 zł			
Horyzont: 20 lat			300 939 zł			
Dyskontowanie: 0%			314 022 zł			
Modele OS: sklejane z 1 węzłem			303 717 zł			
Modele PFS: sklejane z 1 węzłem			302 037 zł			
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: Gamma			276 731 zł			
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: wykładnicza			282 339 zł			
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza			292 093 zł			
Chemioterapia: max 6 cykli			299 605 zł			
RDI = 100%			312 333 zł			
PEMBRO: co 6 tyg. (100%)			302 271 zł			
NIVO: co 3 tyg. (100%)			298 976 zł			
NIVO: co 2 tyg. (100%)			304 455 zł			
PEMBRO: co 6 tyg. (100%) NIVO: co 3 tyg. (100%)			298 976 zł			
PEMBRO: co 6 tyg. (100%) NIVO: co 2 tyg. (100%)			304 455 zł			
CHT w ramieniu PEMBRO+CHT: FP – 100%, CAPOX – 0%			302 271 zł			
CHT w ramieniu PEMBRO+CHT: FP – 0%, CAPOX – 100%			302 271 zł			

W każdym z testowanych scenariuszy, koszty PEMBRO+CHT i NIVO+CHT

) zaobserwowano w scenariuszach z alternatywnymi krzywymi czasu leczenia. Przyjęte krzywe ToT charakteryzowały się dłuższym „ogonem” od podstawowego modelu uogólnionego gamma, przez co koszty PEMBRO naliczane po drugim roku leczenia (tj. w okresie, kiedy nie są już ponoszone koszty niwolumabu) są wyższe niż analizie podstawowej.

Schematy dawkowania PEMBRO (co 3 lub 6 tygodni) i NIVO (co 2 lub 3 tyg.) miały umiarkowany wpływ na wyniki, przy czym różnica kosztów była mniejsza przy założeniu stosowania niwolumabu w rytmie 2-tygodniowym.

Scenariusze z 10/20-letnim horyzontem czasowym oraz alternatywnymi krzywymi OS i PFS nie miały wpływu na różnicę kosztów, co jest spodziewanym wynikiem – parametry te wpływają jedynie na koszty długookresowe (nie związane z pierwszą linią leczenia), które – w konsekwencji założenia jednakowej skuteczności obu immunoterapii – nie są różniące między PEMBRO i NIVO.

Wariant bez uwzględnienia RSS

Kolejna tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla leku Keytruda.

Tabela 95. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszty – PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty – NIVO+CHT	Różnica kosztów	zmiana % różnicy kosztów	progowa CZN KEY-TRUDA
Analiza podstawowa	534 147 zł	422 192 zł	302 271 zł	231 875 zł	0,0%	
Korekta połowy cyklu: brak	534 142 zł	422 192 zł	302 266 zł	231 875 zł	0,0%	
Horyzont: 10 lat	530 139 zł	422 192 zł	298 264 zł	231 875 zł	0,0%	
Horyzont: 20 lat	532 814 zł	422 192 zł	300 939 zł	231 875 zł	0,0%	
Dyskontowanie: 0%	549 898 zł	428 569 zł	314 022 zł	235 876 zł	1,7%	
Modele OS: sklejane z 1 węzłem	535 592 zł	422 192 zł	303 717 zł	231 875 zł	0,0%	
Modele PFS: sklejane z 1 węzłem	533 912 zł	422 192 zł	302 037 zł	231 875 zł	0,0%	
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: Gamma	506 337 zł	395 378 zł	276 731 zł	229 605 zł	-1,0%	
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: wykładnicza	507 797 zł	396 783 zł	282 339 zł	225 458 zł	-2,8%	
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	545 785 zł	433 125 zł	292 093 zł	253 692 zł	9,4%	
Chemioterapia: max 6 cykli	533 046 zł	422 192 zł	299 605 zł	233 442 zł	0,7%	
RDI = 100%	554 203 zł	442 086 zł	312 333 zł	241 870 zł	4,3%	
PEMBRO: co 6 tyg. (100%)	546 237 zł	437 635 zł	302 271 zł	243 966 zł	5,2%	
NIVO: co 3 tyg. (100%)	534 147 zł	422 192 zł	298 976 zł	235 170 zł	1,4%	
NIVO: co 2 tyg. (100%)	534 147 zł	422 192 zł	304 455 zł	229 692 zł	-0,9%	
PEMBRO: co 6 tyg. (100%) NIVO: co 3 tyg. (100%)	546 237 zł	437 635 zł	298 976 zł	247 261 zł	6,6%	
PEMBRO: co 6 tyg. (100%) NIVO: co 2 tyg. (100%)	546 237 zł	437 635 zł	304 455 zł	241 783 zł	4,3%	
CHT w ramieniu PEMBRO+CHT: FP – 100%, CAPOX – 0%	533 893 zł	422 192 zł	302 271 zł	231 622 zł	-0,1%	
CHT w ramieniu PEMBRO+CHT: FP – 0%, CAPOX – 100%	534 190 zł	422 192 zł	302 271 zł	231 919 zł	0,0%	

W każdym z testowanych scenariuszy, koszt wnioskowanej technologii jest znacząco wyższy od komparatora, a relatywny wpływ testowanych parametrów na inkrementalne koszty był umiarkowany.

11 Ograniczenia analizy

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

Dopasowanie krzywych przeżycia całkowitego

W ramach modelowania przebiegu życia, czas trwania przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz czas trwania przeżycia całkowitego (OS) wyznaczono przy pomocy złożonych modeli sklejanych (*spline*) dopasowanych do danych pierwotnych z badania KEYNOTE-859. Niepewność związana z długoterminową ekstrapolacją dopasowanych krzywych przeżycia stanowi ograniczenie badania, szczególnie w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu PEMBRO+CHT, gdzie w ramach walidacji zewnętrznej nie odnaleziono dokumentów zawierających ocenę długoterminową (powyżej 5 lat) przeżycia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ.

Ekstrapolacja danych z analizy końcowej doprowadziła do sytuacji, w której wybrane krzywe przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji przecinają się po ok. 5 latach horyzontu, kiedy liczba żyjących pacjentów jest już stosunkowo niewielka. Z uwagi na niski odsetek chorych pozostających przy życiu w tym okresie, pozostano przy wybranych modelach *spline*, uznając że prawdopodobieństwo progresji choroby u pacjentów, którzy nie doświadczyli jej w ciągu pierwszych 5 lat leczenia, jest bardzo niskie lub wręcz zerowe. W celu potwierdzenia niniejszego wyboru, w analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia alternatywnych krzywych OS na wyniki analizy.

Schematy dawkowania pembrolizumabu i niwolumabu

Przeprowadzona analiza wrażliwości minimalizacji kosztów wskazuje, że wybór schematu dawkowania immunoterapii ma umiarkowany wpływ wyniki analizy (zob. Rozdział 10.4.2).

), o tyle koszty chemioterapii oraz podania leków wzrastają wraz ze skróceniem długości cyklu leczenia. A ponieważ pozostałe uwzględnione w modelu koszty są względnie zbliżone (monitorowanie, leczenie AEs) lub nieróżniące (koszty po progresji), bardziej istotne znaczenie dla wyników mają zależne od schematów dawkowania koszty CHT i podania leków.

Zgodnie z ChPL KEYTRUDA oraz treścią wnioskowanego programu lekowego, pembrolizumab może być stosowany w rytmie 3-tygodniowym (w dawce 200 mg) lub 6-tygodniowym (w dawce 400 mg). W obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy podstawowej przyjęto schemat podawania pembrolizumabu 200 mg we wlewie dożylnym co 3 tygodnie, co było uzasadnione następującymi przesłankami:

- Schemat 200 mg co 3 tygodnie jest zgodny ze stosowanym w badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-859;
- ponadto, historyczne dane NFZ przytoczone w AWA Tecentriq 2022 wskazują, że schemat dawkowania PEMBRO co 3 tyg. jest dominujący w programach lekowych (schemat 200 mg/3 tyg. - 89,28% pacjentów, schemat 400 mg/6 tyg. - 3,45% pacjentów, u 7,27% pacjentów - obydwa schematy zamiennie);
- pembrolizumab jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią, która jest podawana zawsze w rytmie 3-tygodniowym, zatem zastosowanie PEMBRO co 6 tygodni nie wiąże się z istotnymi korzyściami dla systemu (bez wpływu na koszty podania leku) i pacjenta (jednakowa liczba wizyt związanych z podaniem terapii) jak miałyby to miejsce w przypadku monoterapii.

Jednocześnie, aby zweryfikować wpływ wyboru schematu dawkowania na wyniki analizy, obliczenia z alternatywnym schematem podania (400 mg co 6 tygodni) testowano w analizie wrażliwości, zakładając jednakową efektywność kliniczną oraz rozkład czasu leczenia dla obu schematów. Wybór schematu dawkowania PEMBRO w mniejszym stopniu wpływał na różnicę kosztów niż wybór schematu dawkowania NIVO –

Z kolei strukturę dawkowania niwolumabu (co 2 tyg. w skojarzeniu z FOLFOX lub 3 tygodnie w skojarzeniu z CAPOX) w analizie podstawowej przyjęto zgodnie z badaniem rejestracyjnym CheckMate 649 –

udział poszczególnych schematów był zbliżony (51% i 49%). Nie zidentyfikowano jednak danych NFZ dotyczących stosowania niwolumabu co 2 tygodnie i co 3 tygodnie w programie leczenia HER2-ujemnego GC/GEJ w programie B.58, zatem weryfikacja, czy rozkład leczenia z badania RCT jest reprezentatywny dla warunków polskich, nie była możliwa. Należy jednak zauważyć, że analogiczny rozkład schematów dawkowania NIVO+CHT na podst. badania *CheckMate 649* przyjęto w analizie wnioskodawcy ocenianej przez AOTMiT w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu Opdivo w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (*AE Opdivo 2022*).

12 Dyskusja

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

Ocenę ekonomiczną dokonano przeprowadzając analizy: użyteczności i efektywności kosztów (CUA/CEA) dla porównania ze standardową chemioterapią w całym zakresie wnioskowanych wskazań (ekspresja PD-L1 CPS ≥ 1) oraz minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z inną immunoterapią (niwolumabem) w skojarzeniu z CHT w subpopulacji zgodnej z aktualnymi wskazaniem refundacyjnym niwolumabu w programie lekowym B.58 (ekspresja PD-L1 CPS ≥ 5). W obu analizach wykorzystano wspólny model farmakoekonomiczny dostarczony przez Wnioskodawcę, o strukturze trójstanowego modelu przeżycia podzielonego opartego na krzywych przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oraz standardowej chemioterapii interwencji pochodziły z rejestracyjnego badania z randomizacją III fazy *KEYNOTE-859*. Dane kliniczne dotyczące skuteczności strategii NIVO+CHT (krzywe przeżycia) przyjęto na poziomie PEMBRO+CHT, co było zgodne z zastosowaną techniką analityczną i sprowadzało analizę do porównania wyłącznie kosztów leczenia. W przypadku CMA, wytyczne AOTMiT dopuszczają przyjęcie horyzontu o jednostkowej długości (np. 1 rok), w sytuacji gdy koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie (*AOTMiT 2016*). Ze względu na jednak na fakt, że czas leczenia niwolumabem w obowiązującym programie B.58 wynosi maksymalnie 24 miesiące, a w przypadku

pembrolizumabem nie określono progu maksymalnego czasu trwania terapii, powyższy warunek nie jest spełniony, co uzasadnia przyjęcie w analizie horyzontu dożywotniego.

Przeprowadzona analiza kosztów-użyteczności wykazała, że zastosowanie terapii PEMBRO+CHT zamiast standardowej chemioterapii [REDACTED]

[REDACTED] – wartość współczynnika ICUR dla wnioskowanej technologii wyniosła [REDACTED] w analizie podstawowej i [REDACTED]

[REDACTED] Prawdopodobieństwo, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest strategią efektywną kosztowo względem samej CHT, oszacowano na [REDACTED]. W większości testowanych wariantów analizy jednokierunkowej i scenariuszowej, PEMBRO+CHT [REDACTED] a największy wpływ na wyniki miały założenia związane z modelowaniem przeżycia całkowitego oraz horyzontem analizy.

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , w której obecnie w ramach programu lekowego B.58 refundowana jest immunoterapia z zastosowaniem niwolumabu, koszty schematów PEMBRO+CHT i NIVO+CHT są bardzo zbliżone (różnica [REDACTED]), przy czym największy wpływ na różnicę kosztów miała krzywa czasu leczenia pembrolizumabem oraz schemat dawkowania niwolumabu.

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury odnaleziono cztery publikowane analizy ekonomiczne (*Lang 2024, Lang 2023, Zheng 2024, Zhu 2024*), jak również dwa raporty zagranicznych agencji HTA, zawierające ocenę analiz ekonomicznych dla wnioskowanej interwencji: w Kanadzie (*CDA-AMC 2025*) oraz Anglii i Walii (*NICE 2024*); szczegóły przeglądu zamieszczono w załączniku 14.1.

We wszystkich odnalezionych analizach, komparatorami dla PEMBRO+CHT była chemioterapia oparta na pochodnych fluoropirymidyny i platyny (CHT) i/lub CHT skojarzona z niwolumabem, co jest spójne z analizą w warunkach polskich. Poszczególne porównania przeprowadzono jednak w różnych populacjach, w zależności od lokalnych uwarunkowań (ITT – niezależnie od ekspresji PD-L1, w podgrupach z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , PD-L1 CPS ≥ 5 lub PD-L1 CPS ≥ 10).

Otrzymany w wariantie podstawowym niniejszej analizy inkrementalny efekt zdrowotny PEMBRO+CHT względem CHT (0,86 QALY) zawierał się w zakresie uzyskanym w analizach wnioskodawcy w innych krajach (od 0,50 do 1,09 QALY), przy czym różnice między analizami mogły wynikać z różnic modelowanych populacji (efekt 0,50 QALY w analizie kanadyjskiej otrzymano dla szerokiej populacji ITT bez względu na ekspresję PD-L1, w której spodziewany średni efekt immunoterapii jest niższy niż w podgrupie z CPS ≥ 1), różnych stop dyskontowania, przyjętych modeli parametrycznych OS oraz specyficznych dla kraju

zestawów norm użyteczności użytych do obliczenia użyteczności z badania *KEYNOTE-859*. Porównanie kosztów oraz współczynników ICER pomiędzy krajami jest utrudnione ze względu na różne (i często niejawne) warunki cenowe wnioskowanej technologii w poszczególnych analizach.

Z kolei w publikowanych analizach ekonomicznych, inkrementalny efekt w populacji chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 był niższy (od 0,32 do 0,37 QALY). Różnice te można tłumaczyć m.in.: krótszym horyzontem czasowym (10 lat) w innych analizach (w scenariuszu AW niniejszej analizy, skrócenie horyzontu do 10 lat powodowało zmniejszenie inkrementalnego efektu z 0,86 do 0,57 QALY, zob. Rozdział 10.4.1.2), innym źródłem danych dotyczących użyteczności (w publikowanych analizach wykorzystano użyteczności odnalezione w literaturze, które były niższe od wartości z badania *KEYNOTE-859*, jednak nie odpowiadały ściśle populacji wnioskowanej) oraz różnym podejściem do modelowania przeżycia (w jednej z odnalezionych analiz, źródłem danych klinicznych było wcześniejsze badanie RCT *KEYNOTE-062*, które nie miało odpowiedniej mocy do wykazania istotnych różnic w OS).

Wyniki dla porównania z niwolumabem – choć oparte na analizie użyteczności kosztów – były generalnie zgodne z niniejszą analizą: [REDACTED], przy czym porównania przeprowadzono w nieco innej populacji niż w niniejszej analizie (populacji ITT badania *KEYNOTE-859* bez względu na ekspresję PD-L1 w analizie kanadyjskiej oraz w węższej niż w warunkach polskich subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 w analizie brytyjskiej).

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

13 Wnioski końcowe

Zastosowanie pembrolizumabu (KEYTRUDA) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , [REDACTED]. Koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wynikający z zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora wynosi [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 217 641 zł/QALY.

W subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , w której obecnie w ramach programu lekowego B.58 refundowana jest immunoterapia z zastosowaniem niwolumabu, [REDACTED]

), przy czym największy wpływ na różnicę kosztów miała krzywa czasu leczenia pembrolizumabem oraz schemat dawkowania niwolumabu.

Gruczolakorak żołądka oraz gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego stanowią istotne wyzwanie zdrowotne zarówno na poziomie globalnym, jak i krajowym. W Polsce nowotwory żołądka pozostają jednymi z najczęściej rozpoznawanych i jednocześnie najbardziej śmiertelnych nowotworów układu pokarmowego. Z uwagi na bezobjawowy przebieg choroby we wczesnych stadiach, większość pacjentów rozpoznawana jest dopiero w stadium zaawansowanym – miejscowo nieresekcyjnym lub przerzutowym. W tej populacji rokowanie jest szczególnie niekorzystne – 5-letni odsetek przeżyć wynosi zaledwie 5,9%, co jednoznacznie wskazuje na pilną potrzebę wprowadzenia skuteczniejszych opcji terapeutycznych. Pomimo postępu w leczeniu dzięki zastosowaniu immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią standardową w leczeniu nowotworów, w Polsce taka opcja terapeutyczna (skojarzenie niwolumabu z chemioterapią standardową) jest udostępniana jedynie pacjentom bez ekspresji HER2, z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 . Szacuje się, że taki poziom ekspresji PD-L1 stwierdzany jest jedynie u około 60% chorych, podczas gdy CPS ≥ 1 stwierdzana jest u aż około 80%. U pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , ale poniżej 5, obecny standard leczenia opiera się głównie na chemioterapii opartej na pochodnych platyny i fluoropirymidyny, 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 brakiem ekspresji HER2 i ekspresją PD-L1. Badanie fazy 3 KEYNOTE-859 wykazało, że dodanie pembrolizumabu do chemioterapii u chorych na zaawansowanego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego znacząco wydłużyło całkowity czas przeżycia (OS) oraz czas przeżycia bez progresji (PFS), 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. Dodanie pembrolizumabu do aktualnego schematu terapii (CHT) będzie zatem prowadzić do szerokiego zakresu korzyści zdrowotnych dla pacjentów, zapewniając dostęp do skuteczniejszego i bezpieczniejszego postępowania terapeutycznego, co pokrywa się równocześnie z priorytetami zdrowotnymi określonymi przez Ministra Zdrowia w zakresie zmniejszenia przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych.

14 Załączniki

14.1 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

14.1.1 Metodyka

14.1.1.1 Cel

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

14.1.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

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

Tabela 96. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

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

14.1.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

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

Tabela 97. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii KEYTRUDA w leczeniu 1L zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJ – *Pubmed*.

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

Tabela 98. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii KEYTRUDA w leczeniu 1L zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJ – *Cochrane Library*.

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

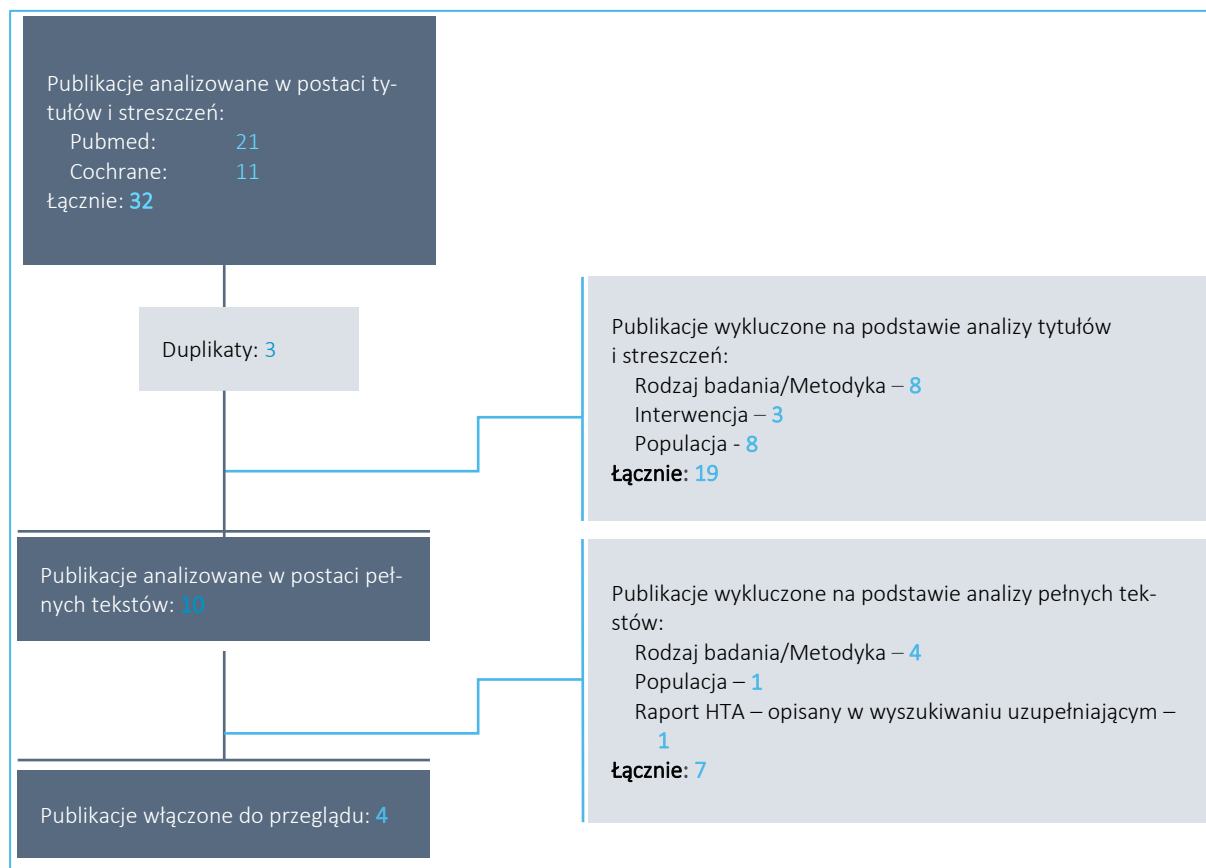
W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych uzyskano łącznie **32 trafienia**, które zostały poddane analizie na dalszych etapach przeglądu.

14.1.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

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

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

Wykres 38. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla KEYTRUDA.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu: 4 analizy ekonomiczne (Lang 2024, Lang 2023, Zheng 2024, Zhu 2024) oraz raport kanadyjskiej agencji HTA (CDA-AMC 2025). Charakterystykę oraz najważniejsze wyniki odnalezionych analiz podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 99), natomiast raport CDA-AMC opisano szczegółowo w rozdziale poniżej, dotyczącym oceny w ramach agencji zagranicznych HTA (zob. Rozdział 14.1.3).

Tabela 99. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.

Źródło (Kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
Lang 2024 (Chiny)	• Populacja: dorośli chorzy z nieleczonym wcześniej miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym GC lub GEJ • Sposób modelowania: model Markowa • Typ analizy: CUA • Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ • Horyzont: 10 lat • Dyskontowanie: 5% (koszty i efekty) • Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-859 • Źródło użyteczności: badanie ToGA¹ (dla PFS), raport NICE² (dla PD), analizy Lang 2023³ i Shabaruddin 2013⁴ (utrata użyteczności) • Próg opłacalności: 35 864,61 \$/QALY	PEMBRO+CHT vs PBO+CHT	Populacja ITT <u>ICUR: 72 461,56 \$/QALY</u> Δkoszty: 16 627,31 \$ ΔQALY: 0,23
			Podgrupa chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 <u>ICUR: 70 199,66 \$/QALY</u> Δkoszty: 22 776,77 \$ ΔQALY: 0,32
Lang 2023 (Stany Zjednoczone, Chiny)	• Populacja: dorośli chorzy z nieleczonym wcześniej miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym GC lub GEJ, z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 lub CPS ≥10 • Sposób modelowania: DT i PSM • Typ analizy: CUA, CEA • Perspektywa: płatnika publicznego w Chinach i Stanach Zjednoczonych, koszty w \$ • Horyzont: 10 lat • Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty) • Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-062⁵ • Źródło użyteczności: analiza Cao 2023⁶ (PFS i PD, Stany Zjednoczone), analizy Shu 2022⁷, Zhou 2017⁸, Chen 2017⁹ (PFS i PD, Chiny), analiza Shabaruddin 2013⁴ (utrata użyteczności) • Próg opłacalności: 37 650 \$/QALY (Chiny), 150 000 \$/QALY (Stany Zjednoczone)	PEMBRO+CHT vs CHT	Chorzy z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 Stany Zjednoczone <u>ICUR: 345 209,8 \$/QALY</u> <u>ICER: 170 682 \$/LY</u> Δkoszty: 128 694,20 \$ ΔQALY: 0,37 ΔLY: 0,75
			Chiny <u>ICUR: 186 802,6 \$/QALY</u> <u>ICER: 92 361 \$/LY</u> Δkoszty: 69 640,00 \$ ΔQALY: 0,37 ΔLY: 0,75
			Chorzy z ekspresją PD-L1 CPS ≥10 Stany Zjednoczone <u>ICUR: 483 742,9 \$/QALY</u> <u>ICER: 297 615,7 \$/LY</u> Δkoszty: 137 915,10 \$ ΔQALY: 0,29 ΔLY: 0,46
			Chiny <u>ICUR: 262 964,9 \$/QALY</u> <u>ICER: 161 785,3 \$/LY</u> Δkoszty: 74 971,30 \$ ΔQALY: 0,29

Źródło (Kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
ΔLY: 0,46			
Zheng 2024 (Chiny)	• Populacja: dorośli chorzy z nieleczonym wcześniej miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym GC lub GEJ • Sposób modelowania: PSM • Typ analizy: CUA • Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ • Horyzont: 10 lat • Dyskontowanie: 5% (koszty i efekty) • Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-859 • Źródło użyteczności: analizy Shu 2022⁷ i Zheng 2023¹⁰ (PFS, PD, utrata użyteczności) • Próg opłacalności: 37 304,34 \$/QALY	PEMBRO+CHT vs PBO+CHT	Populacja ITT <u>ICUR: 177 405,83 \$/QALY</u> Δkoszty: 51 447,69\$ ΔQALY: 0,29
			Podgrupa chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 <u>ICUR: 152 397,06 \$/QALY</u> Δkoszty: 54 862,94 \$ ΔQALY: 0,36
			Populacja ITT Stany Zjednoczone <u>ICUR: 413 706 \$/QALY</u> <u>ICER: 325 460 \$/LY</u> Δkoszty: 9 827 \$ ΔQALY: 0,02 ΔLY: 0,03
			Wielka Brytania <u>ICUR: 886 326 \$/QALY</u> <u>ICER: 699 781 \$/LY</u> Δkoszty: 20 630 \$ ΔQALY: 0,02 ΔLY: 0,03
			Chiny <u>ICUR: dominujący</u> <u>ICER: dominujący</u> Δkoszty: -7,323 \$ ΔQALY: 0,02 ΔLY: 0,03
			Podgrupa chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 Stany Zjednoczone <u>ICUR: 53 080 \$/QALY</u>
			Wielka Brytania <u>ICUR: 1 399 \$/QALY</u>
Zhu 2024 (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Chiny)	• Populacja: dorośli chorzy z nieleczonym wcześniej miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym GC lub GEJ • Sposób modelowania: model Markowa • Typ analizy: CUA, CEA • Perspektywa: płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Chinach, koszty w \$ • Horyzont: 15 lat • Dyskontowanie: koszty i efekty: 3% (Stany Zjednoczone), 3,5% (Wielka Brytania), 5% (Chiny) • Źródło danych klinicznych: badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649^{11 12} • Źródło użyteczności: analizy Shu 2022⁷ (PFS, PD), Pei 2023¹³ (utrata użyteczności) • Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY (Stany Zjednoczone), 60 161 \$/QALY (Wielka Brytania), 37 653 \$/QALY (Chiny)	PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT	

Źródło (Kraj)	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
------------------	----------	------------	-----------------------------

Chiny

ICUR: 31 097 \$/QALY

- 1 Shiroywa T, Fukuda T, Shimoizuma K. Cost-effectiveness analysis of trastuzumab to treat HER2-positive advanced gastric cancer based on the randomised ToGA trial. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1273–1278.doi: 10.1038/bjc.2011.390;
 - 2 autorzy nie przedstawili źródła danych;
 - 3 Lang Y, Lin Y, Li D, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric cancer: a cost-effectiveness analysis. *Cancer Med*. 2023;12 (18):18447–18459. doi:10.1002/cam4.6389;
 - 4 Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, et al. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277–288. doi: 10.1007/s40273-013-0033-x;
 - 5 Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1571-1580;
 - 6 Cao X, Zhang M, Li N, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer, gastroesophageal junction cancer, and esophageal adenocarcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Ther Adv Med. Oncol*. 2023;15:175883592311710;
 - 7 Shu Y, Ding Y, Zhang Q. Cost-effectiveness of nivolumab plus chemotherapy vs chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma in China. *Front Oncol*. 2022;12:851522;
 - 8 Zhou K, Wen F, Zhang P, et al. Efficacy and cost-effectiveness of second-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(9):1117-1124;
 - 9 Chen HD, Zhou J, Wen F, et al. Cost-effectiveness analysis of apatinib treatment for chemotherapy-refractory advanced gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(2):361-368;
 - 10 Zheng Z, Zhu G, Cao X, et al. A cost-effectiveness analysis of first-line toripalimab plus chemotherapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer in China. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16 (3):267–273. doi: 10.1080/17512433.2023.2188194;
 - 11 Janjigian YY, Shitara K, Moehler MH, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2023; 41: 291;
 - 12 . Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 27–40;
 - 13 Pei R, Shi Y, Lv S, et al. Nivolumab vs pembrolizumab for treatment of US patients with platinum-refractory recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e218065;
- * obliczone na podstawie dostępnych danych;
INHB – inkrementalna korzyść zdrowotna netto.

W każdej z włączonych analiz populację docelową stanowili chorzy na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (przedstawiono wyniki w populacji ITT badania oraz w podgrupie z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 lub CPS ≥ 10 . [w Lang 2023]), otrzymujący pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub komparator (chemioterapię [Lang 2024, Lang 2023, Zheng 2024] lub niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią [Zhu 2024]), w leczeniu 1. linii. W każdej z publikacji przeprowadzona ocena dotyczyła pacjentów leczonych w Chinach, dodatkowo w analizie Lang 2023 przedstawiono dodatkowo wyniki dla systemu ochrony zdrowia w Stanach Zjednoczonych, a w Zhu 2024 – w Stanach Zjednoczonych oraz Wielkiej Brytanii.

W analizach Lang 2024, Lang 2023 oraz Zheng 2024 immunoterapia pembrolizumabem dodanym do chemioterapii okazała się strategią bardziej skuteczną i bardziej kosztowną względem samej chemioterapii, zarówno w populacji ITT jak i w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . W analizie Zhu 2024 w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii leczenie PEMBRO+CHT było

skuteczniejsze i droższe względem NIVO+CHT, natomiast w populacji Chin – skuteczniejsze i tańsze (ICUR dominujący). Dodatkowo w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 odnaleziono wyniki ICUR – w każdym z krajów finansowanie pembrolizumabu dodanego do chemioterapii nie przekraczałoby wysokości progu opłacalności obowiązującego dla danego kraju.

14.1.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

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

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 raporty zagraniczne agencji HTA zawierających analizy ekonomiczne dla wnioskowanej interwencji: kanadyjskiej *Canada's Drug Agency (CDA-AMC 2025)*, brytyjskiej *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2024)* oraz szkockiej *Scottish Medicines Consortium (SMC 2024)*. W raporcie *SMC 2024* nie opublikowano wyników analizy ze względu na poufny charakter informacji, w związku z czym nie został uwzględniony poniżej. Wyniki odnalezionych analiz (*CDA-AMC 2025, NICE 2024*) zawiera Tabela 100.

Odnaleziono również raport niemieckiej *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG 2025)*, wykonany w ramach wniosku o finansowanie leku KEYTRUDA w ramach

wnioskowanego wskazania w Niemczech, zawierający zestawienie rocznych kosztów terapii ocenianej interwencji oraz komparatorów (chemioterapia, niwolumab + chemioterapia) w przeliczeniu na jednego pacjenta (zob. Tabela 101).

Tabela 100. Przegląd uzupełniający raportów HTA dla terapii PEMBRO+CHT w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki analizy podstawowej
CDA-AMC 2025 (Kanada)	- Populacja: dorośli chorzy z nieleczonym wcześniej miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym GC lub GEJ - Sposób modelowania: PSM - Typ analizy: CUA - Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ - Horyzont: dożywotni (25 lat) - Dyskontowanie: 1,5% (koszty i efekty) - Źródło danych klinicznych: badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649 - Źródło użyteczności: badanie KEYNOTE-859 - Próg opłacalności: 50 000 \$/QALY	PEMBRO+CHT vs CHT PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT	Ocena Wnioskodawcy:
			PEMBRO+CHT vs CHT
			ICUR: 144 318 \$/QALY
			Δkoszty: 71 912 \$
			ΔQALY: 0,50
			PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT
			ICUR: dominujący
			Δkoszty:-2 809 \$
			ΔQALY: 0,02
			Ocena CDA-AMC:
NICE 2024 (Wielka Brytania)	- Populacja: dorośli chorzy z nieleczonym wcześniej miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 (PEMBRO+CHT vs CHT) lub PD-L1 CPS ≥10 (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT)¹ - Sposób modelowania: PSM - Typ analizy: CUA - Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £ - Horyzont: dożywotni (30 lat) - Dyskontowanie: 3,5% (koszty i efekty) - Źródło danych klinicznych: badanie KEYNOTE-859 i CheckMate-649 (NMA dla porównania PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT) - Źródło użyteczności: badanie KEYNOTE-859 - Próg opłacalności: 30 000 £/QALY	PEMBRO+CHT vs CHT (PD-L1 CPS ≥1) PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT (PD-L1 CPS ≥10)	Podgrupa chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥1 (PEMBRO+CHT vs CHT)
			Wyniki analizy niejawne (zaczernione)
			ΔQALY: 1,09
			Podgrupa chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥10 (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT)
			Wyniki analizy niejawne (zaczernione)
			ΔQALY: 0,06

1 obecnie dostępne dane nie pozwalają na przeprowadzenie porównania PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT u pacjentów z ekspresją CPS ≥ 5 , w związku z czym analizę CUA przeprowadzono u pacjentów z ekspresją CPS ≥ 10 .

W każdym z uwzględnionych raportów przeprowadzono porównanie efektywności kosztowej terapii skojarzonej pembrolizumabem i chemioterapią dwulekową zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny oraz komparatora (samej chemioterapii dwulekowej lub niwolumabu skojarzonego z CHT), w leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 lub PD-L1 CPS ≥ 10 . Wykorzystane modele miały strukturę przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*). Obie analizy przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (25 lat [CDA-AMC 2025] lub 30 lat [NICE 2024]).

W analizie CDA-AMC 2025 wartość wskaźnika ICUR w ocenie Wnioskodawcy wyniosła 144 318 \$/QALY dla porównania immunoterapii pembrolizumabem + CHT względem samej chemioterapii. W przypadku porównania PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT uzyskano ICUR dominujący (PEMBRO+CHT strategią tańszą i lepszą). W ocenie analityków CDA-AMC dla zestawienia PEMBRO+CHT vs CHT uzyskano wynik ICUR 153 773 \$/QALY, natomiast dla PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT nie opublikowano wyniku ICUR, natomiast zgodnie z dostępnymi danymi, pembrolizumab dodany do chemioterapii wiązał się z nieco wyższymi kosztami względem strategii NIVO+CHT przy podobnym wyniku QALY.

Autorzy dokumentu NICE 2024 wskazują, że immunoterapia pembrolizumabem dodanym do CHT jest opłacalna w porównaniu do samej chemioterapii (w populacji chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1) oraz może zostać uznany za opłacalny w porównaniu z terapią NIVO+CHT (wyniki oceny są nieprecyzyjne z uwagi na brak informacji ad. instrumentu dzielenia ryzyka dla niwolumabu). Szczegółowe wyniki analizy zostały zaczerpnięte.

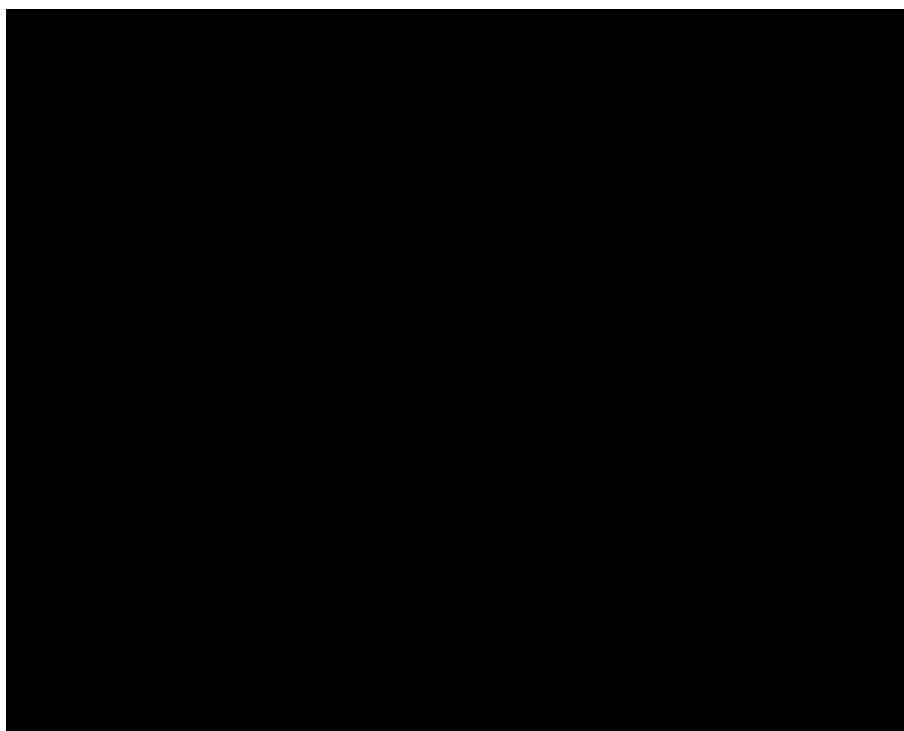
Tabela 101. Zestawienie rocznych kosztów terapii PEMBRO+CHT, CHT, NIVO+CHT (IQWiG 2025).

Terapia	Roczne koszty leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta
Pembrolizumab (podanie co 3 tyg.) + 5-fluorouracyl + cisplatyna	111 689,63 € – 111 845,53 €
Pembrolizumab (podanie co 6 tyg.) + 5-fluorouracyl + cisplatyna	110 819,63 € – 11 0975,53 €
Pembrolizumab (podanie co 3 tyg.) + kapecytabina + oksaliplatyna	107 761,93 €
Pembrolizumab (podanie co 6 tyg.) + kapecytabina + oksaliplatyna	106 891,93 €
Cisplatyna + kapecytabina	5 698,85 € – 5 854,75 €
Kapecytabina + oksaliplatyna	12 465,88 €
5-fluorouracyl + cisplatyna	16 393,58 € – 16 549,49 €
Niwolumab + oksaliplatyna + kapecytabina	87 241,51 €

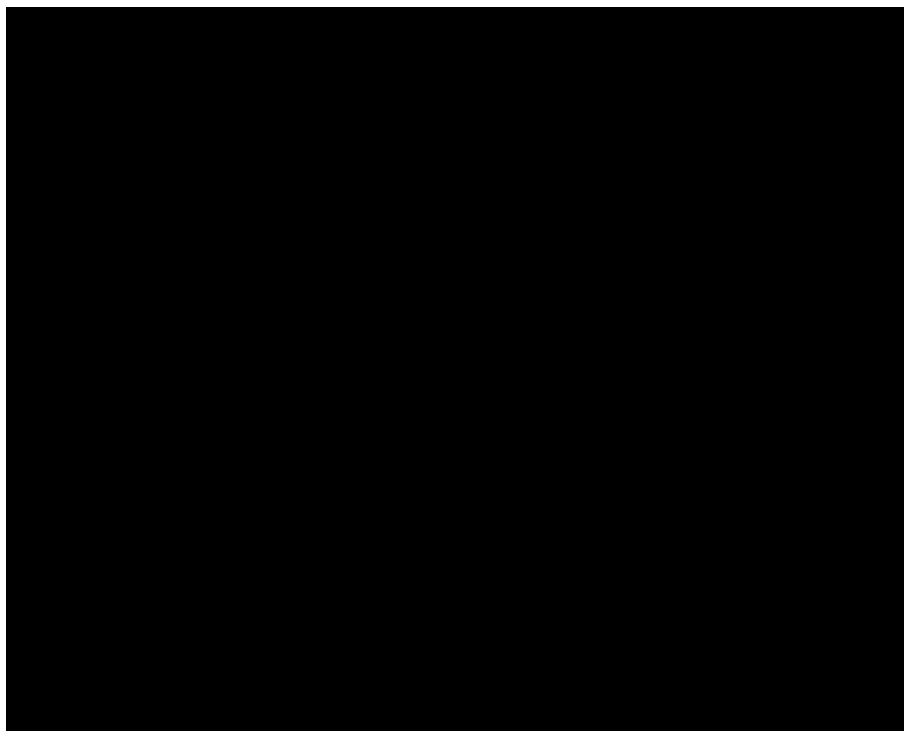
14.2 Modelowanie przeżycia całkowitego (OS) – modele *spline*, dopasowane oddzielnie (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)

14.2.1 Ramię pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (PEMBRO+CHT)

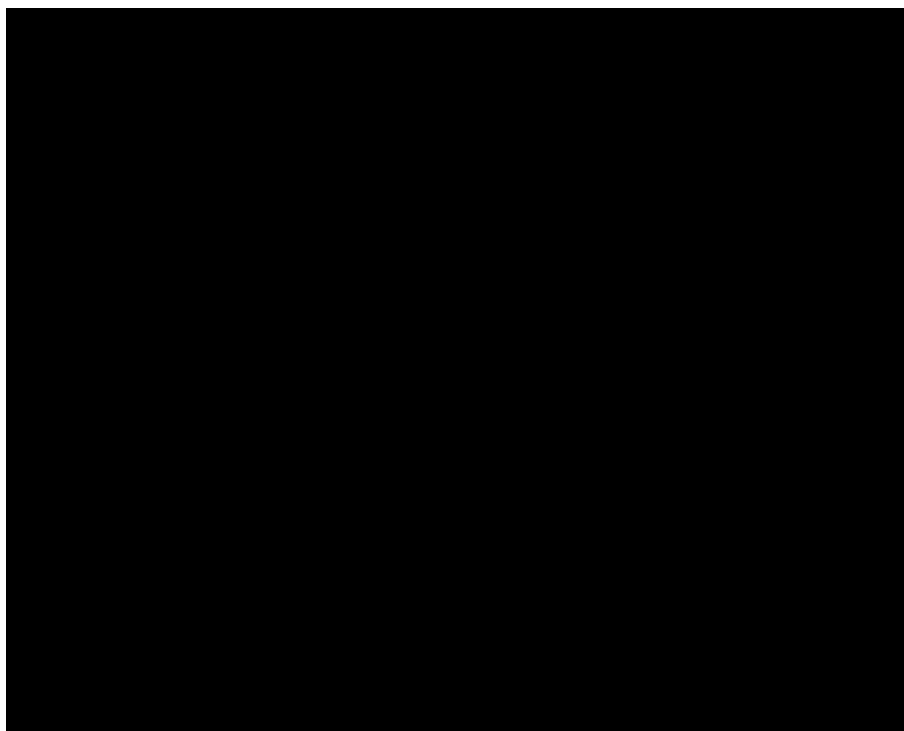
Wykres 39. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



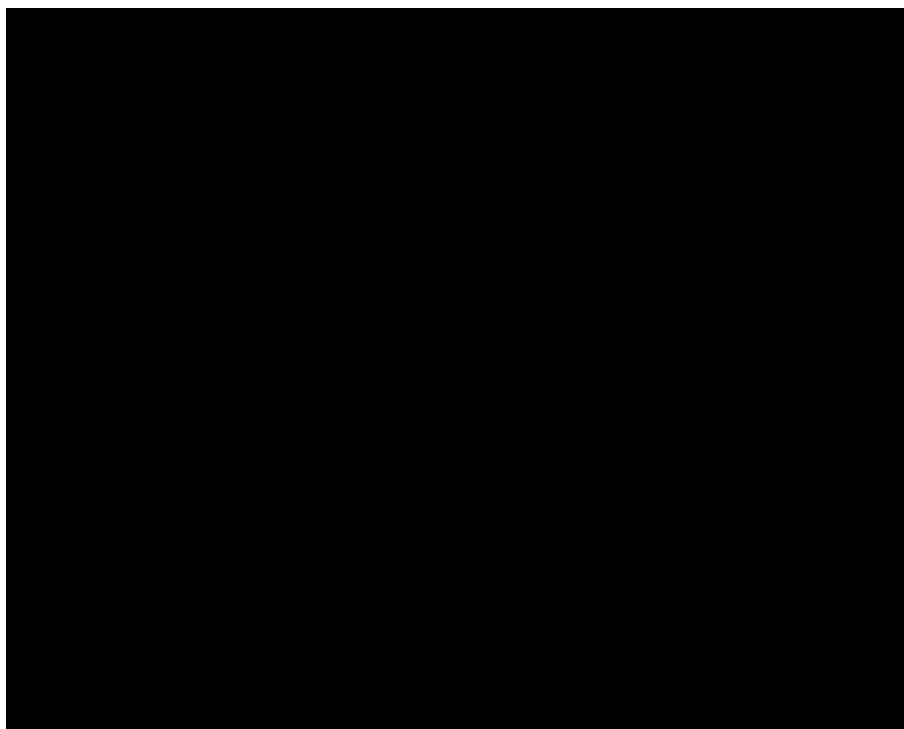
Wykres 40. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych hazardów, 2 węzły, PEMBRO+CHT.



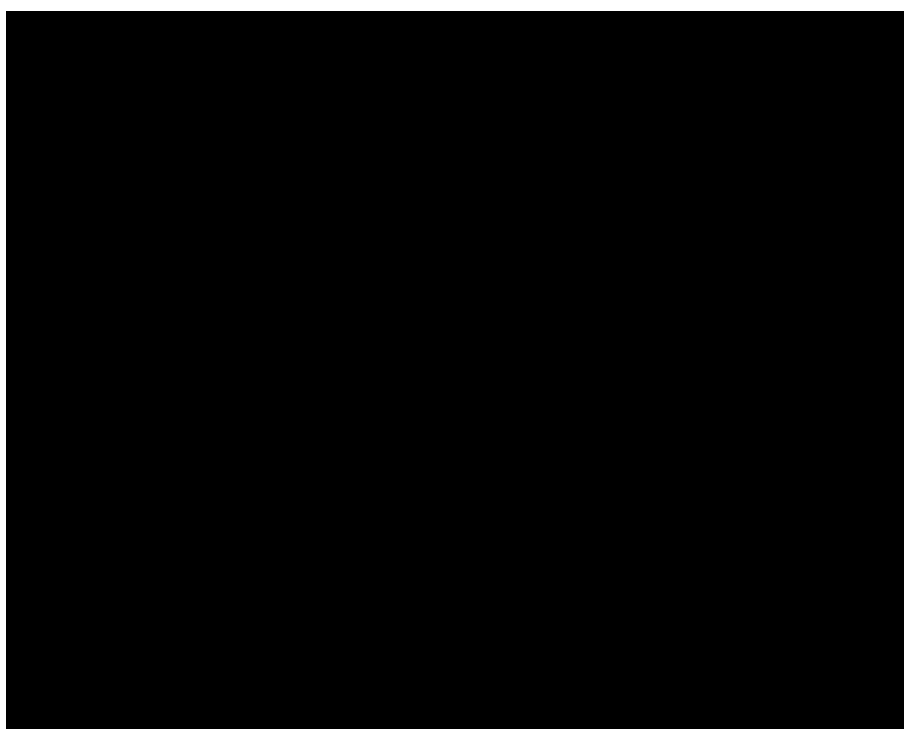
Wykres 41. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych hazardów, 3 węzły, PEMBRO+CHT.



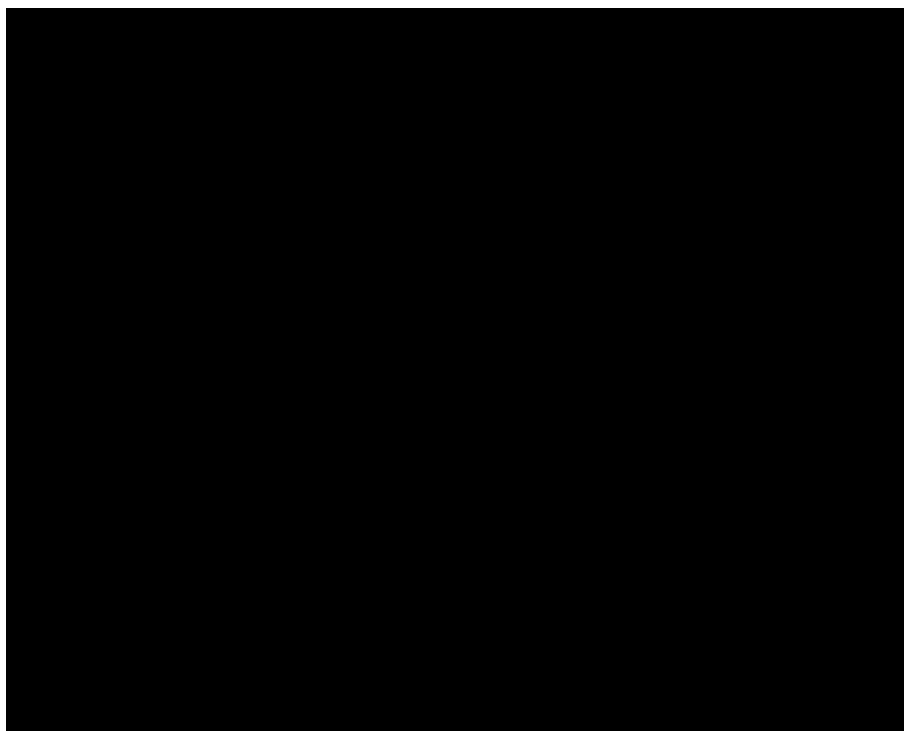
Wykres 42. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych szans, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



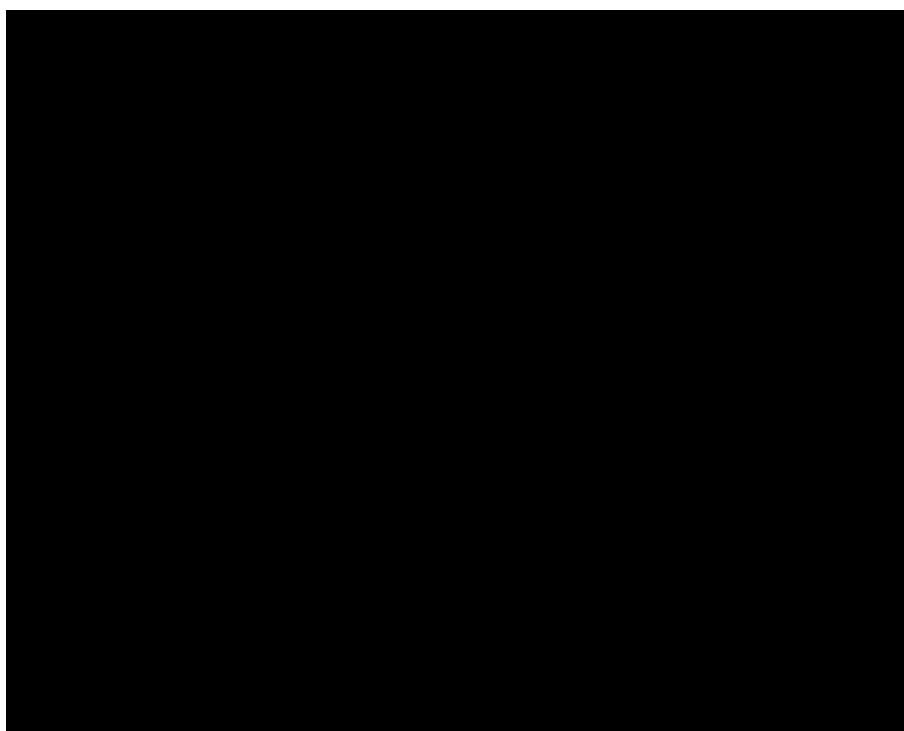
Wykres 43. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych szans, 2 węzły, PEMBRO+CHT.



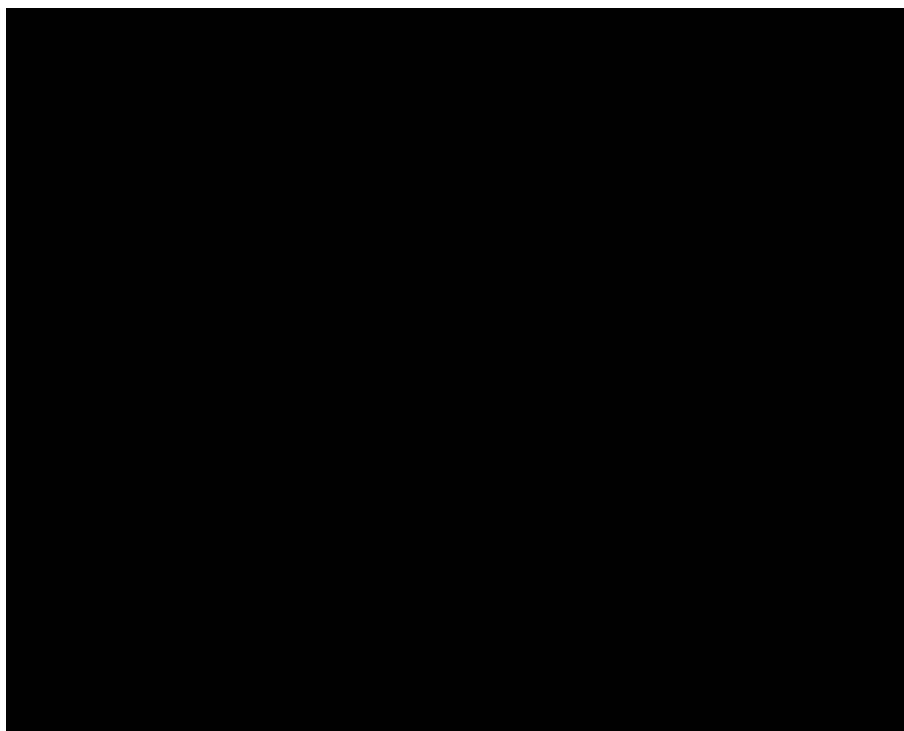
Wykres 44. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych szans, 3 węzły, PEMBRO+CHT.



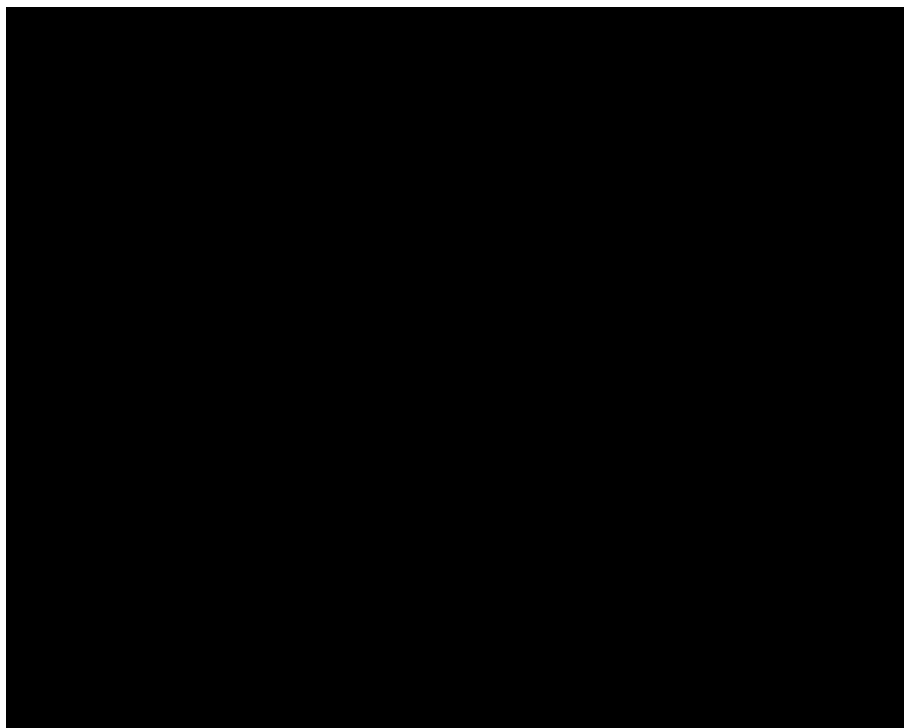
Wykres 45. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, rozkład normalny, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



Wykres 46. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, rozkład normalny, 2 węzły, PEMBRO+CHT.

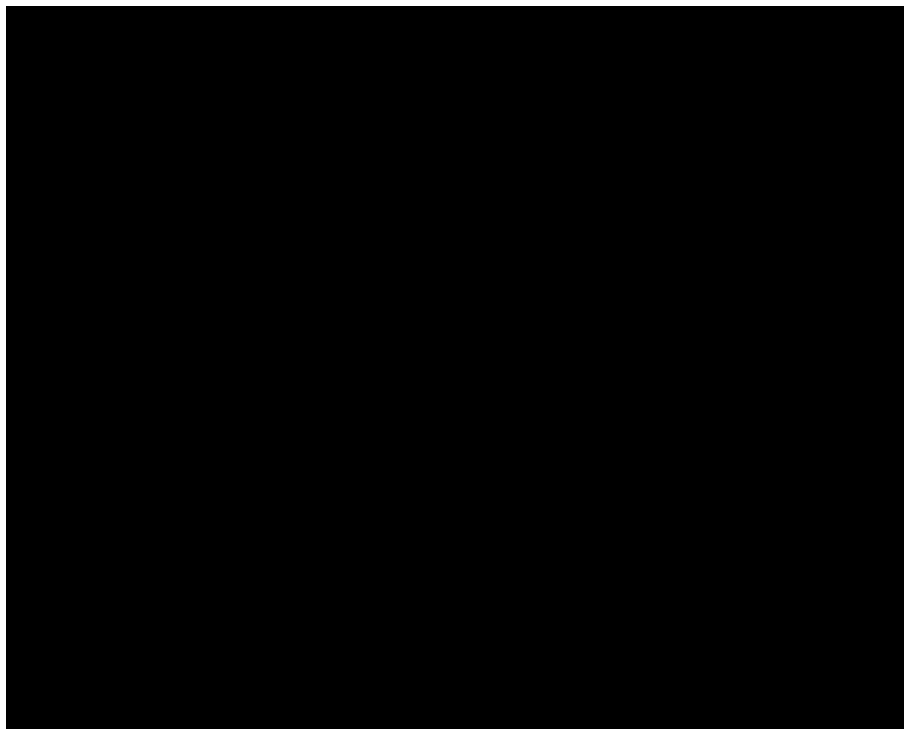


Wykres 47. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, rozkład normalny, 3 węzły, PEMBRO+CHT.

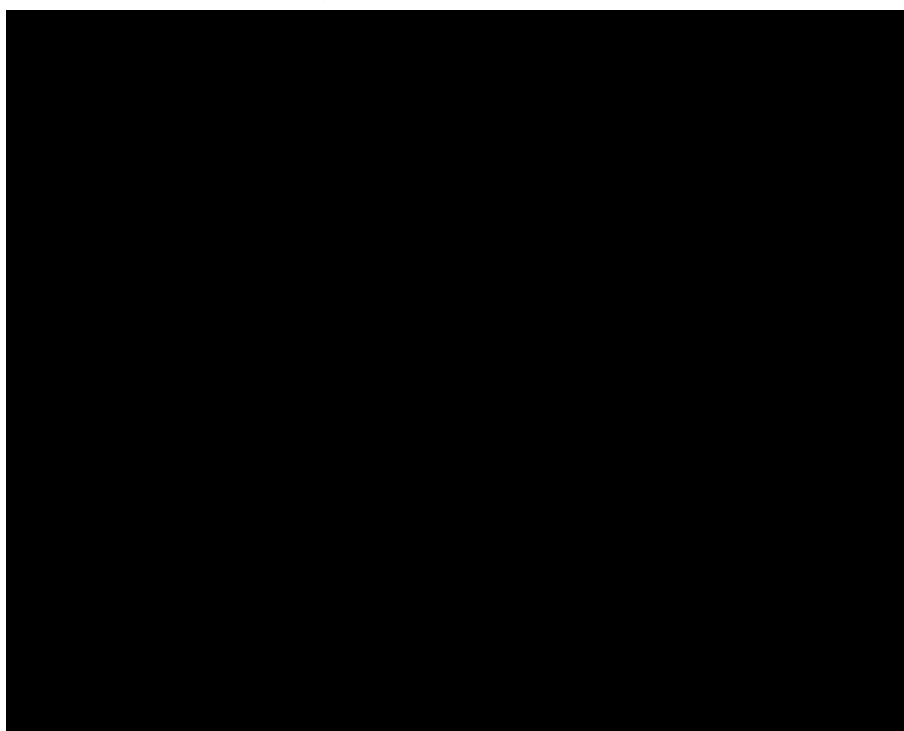


14.2.1 Ramię chemioterapii dwulekowej (CHT)

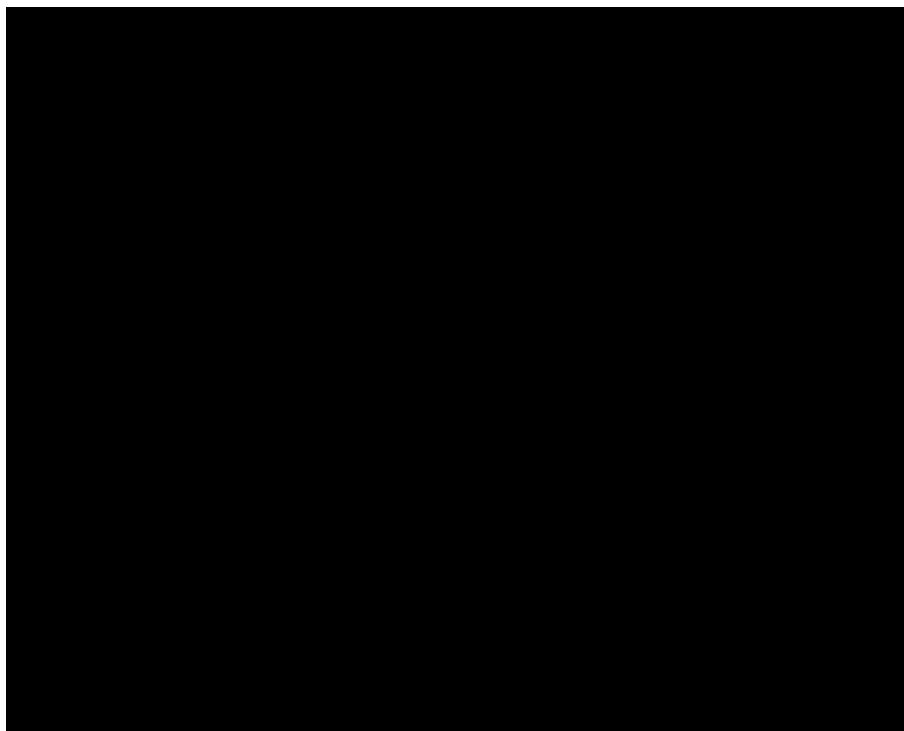
Wykres 48. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł, CHT.



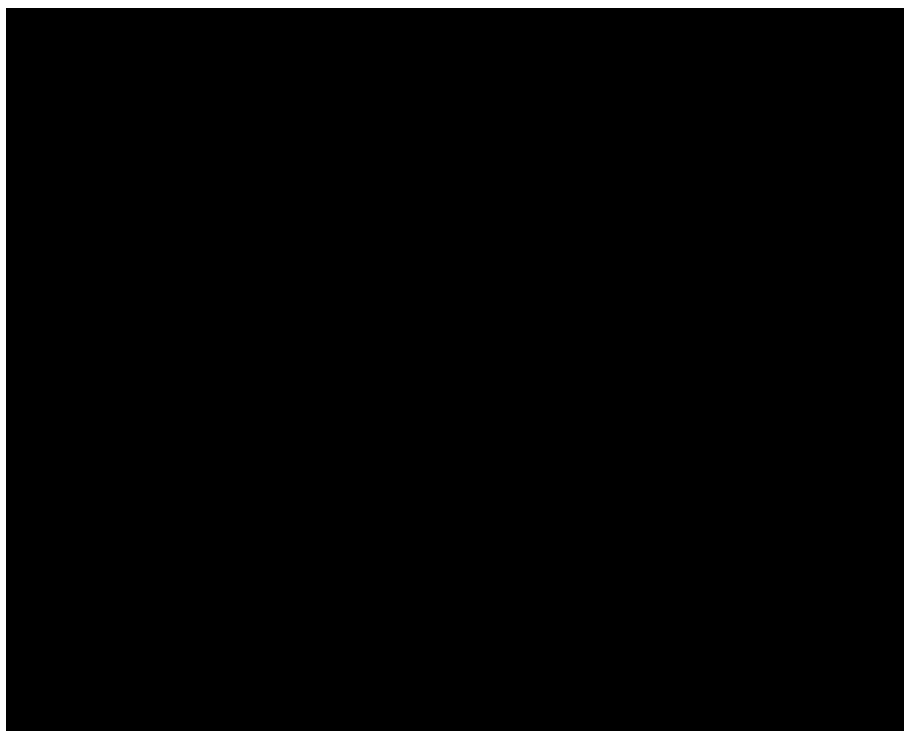
Wykres 49. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych hazardów, 2 węzły, CHT.



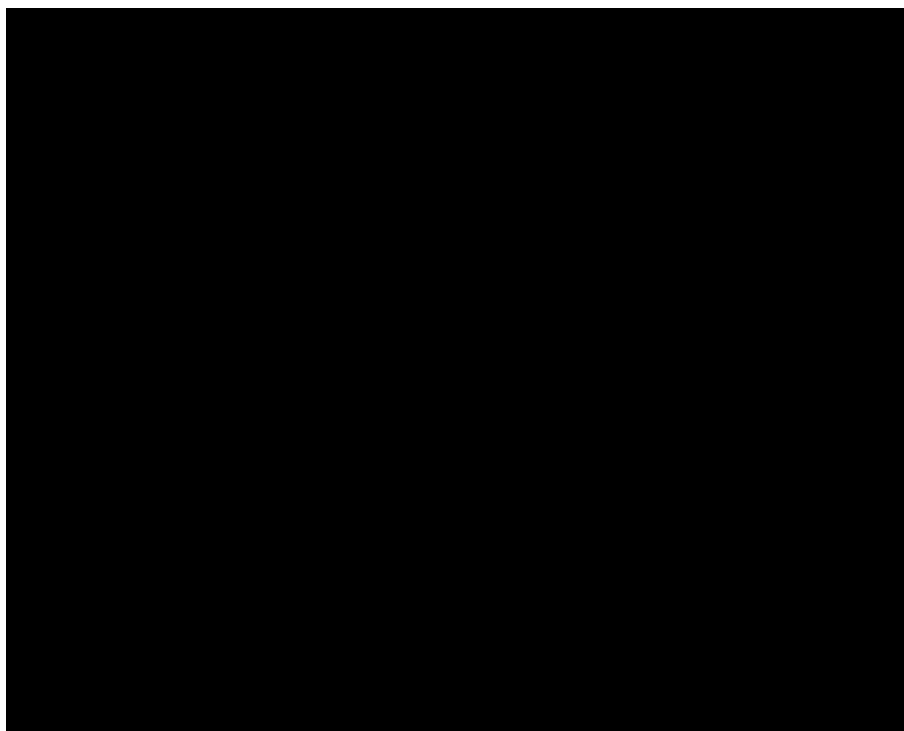
Wykres 50. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych hazardów, 3 węzły, CHT.



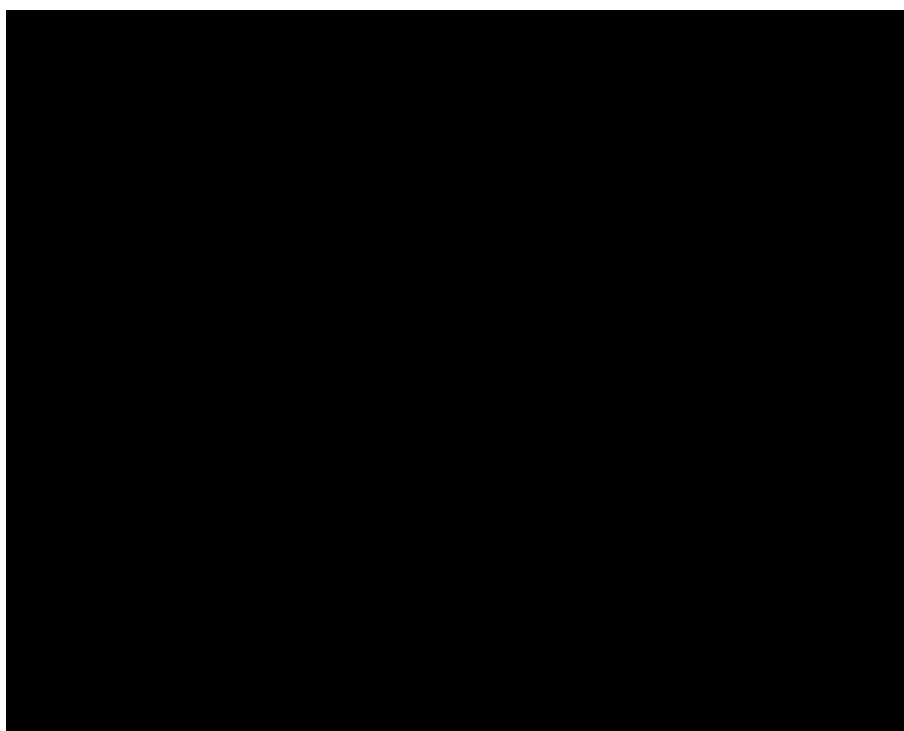
Wykres 51. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych szans, 1 węzeł, CHT.



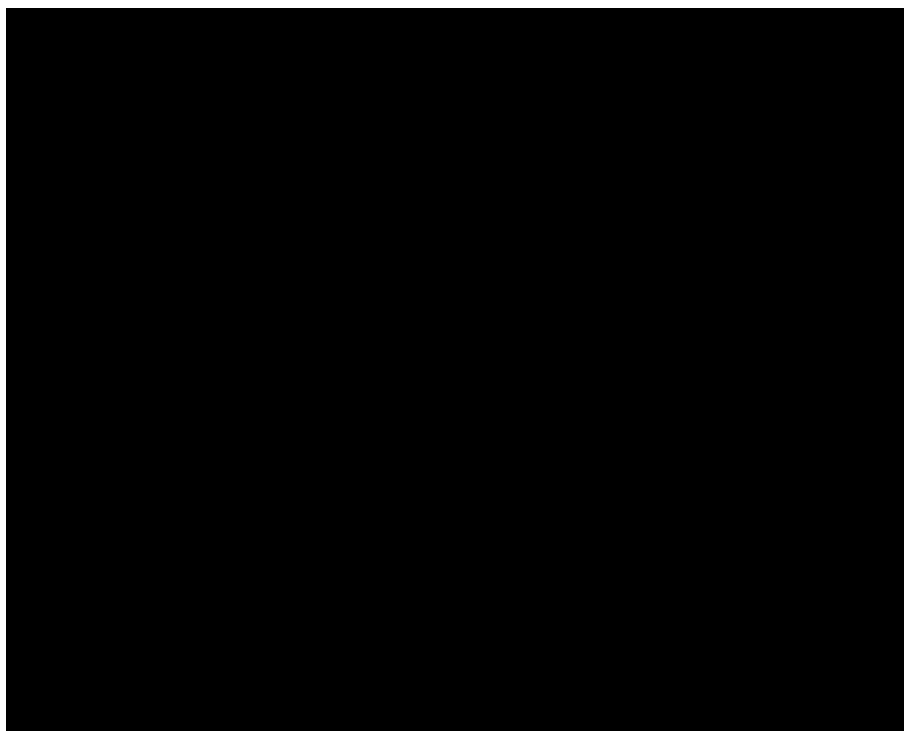
Wykres 52. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych szans, 2 węzły, CHT.



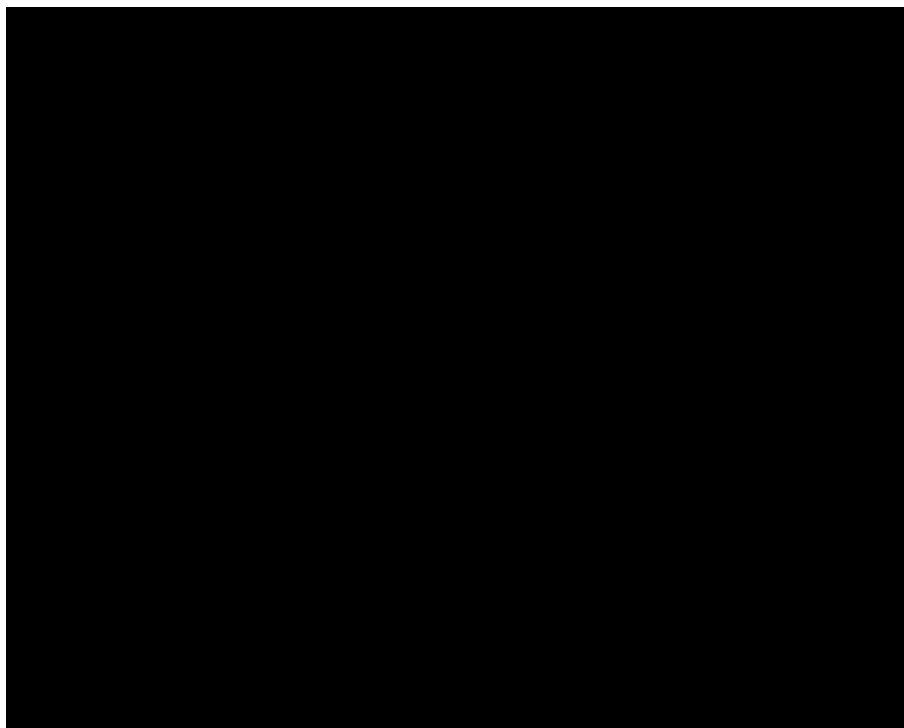
Wykres 53. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, proporcjonalnych szans, 3 węzły, CHT.



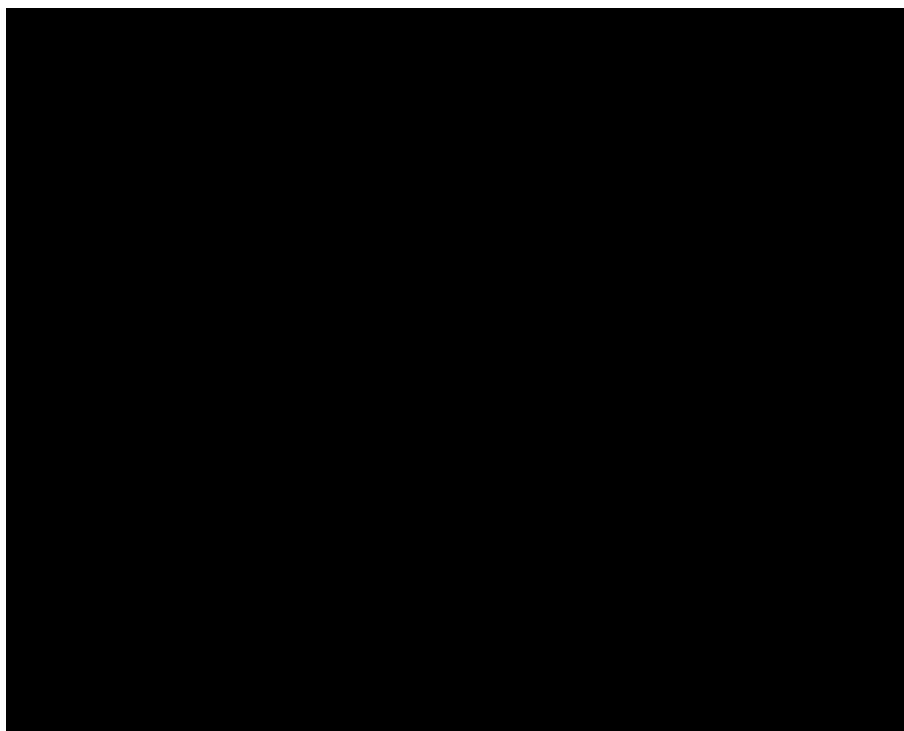
Wykres 54. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, rozkład normalny, 1 węzeł, CHT.



Wykres 55. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, rozkład normalny, 2 węzły, CHT.



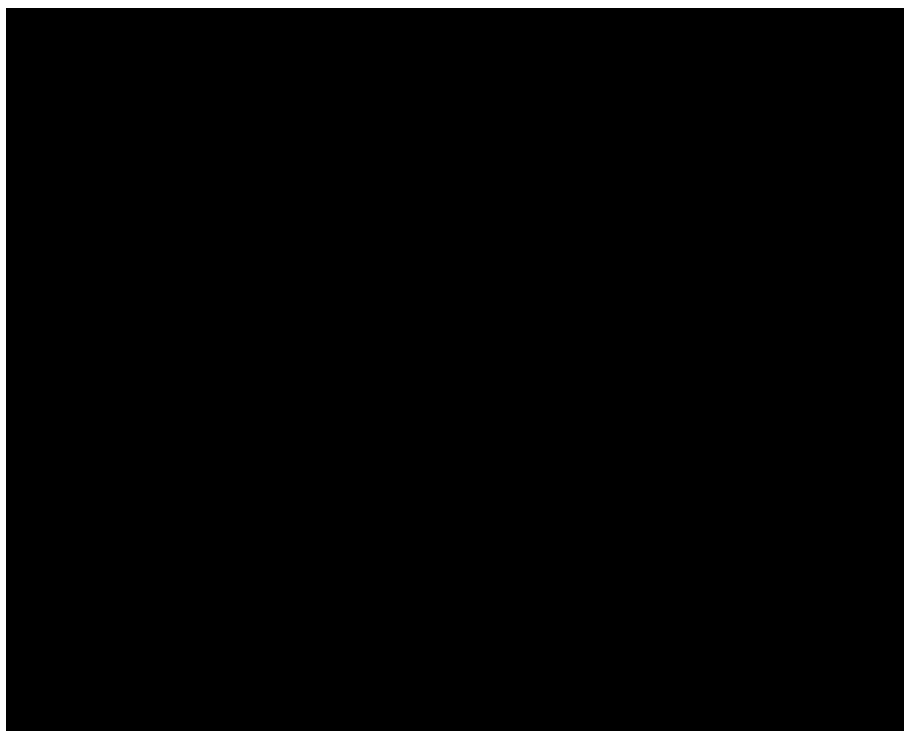
Wykres 56. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, OS, rozkład normalny, 3 węzły, CHT.



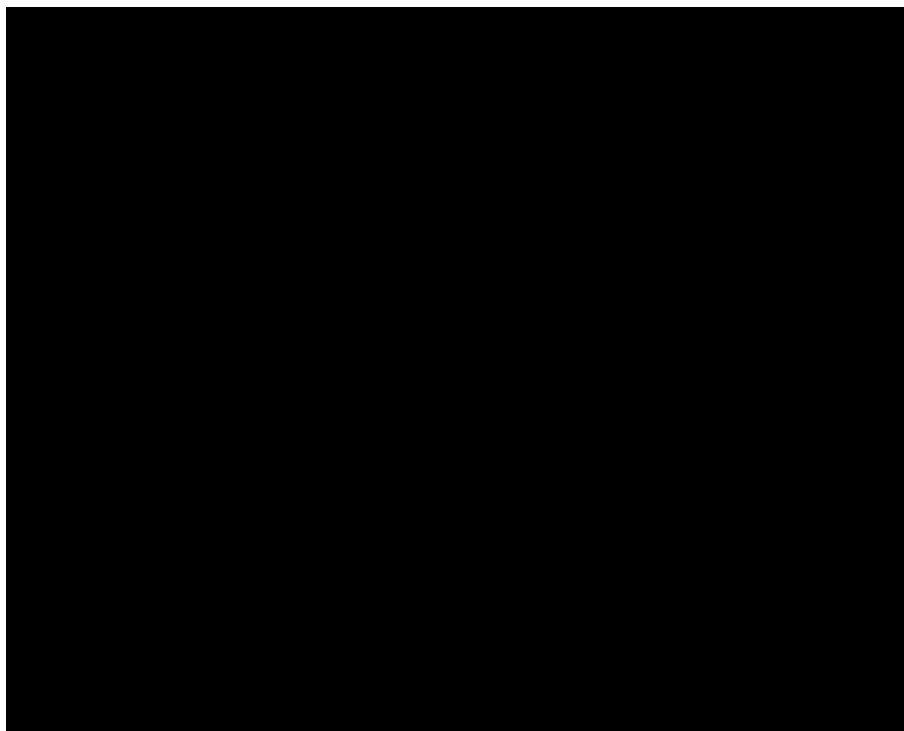
14.3 Modelowanie przeżycia wolnego od progresji (PFS) – modele *spline*, dopasowane oddzielnie (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)

14.3.1 Ramię pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (PEMBRO+CHT)

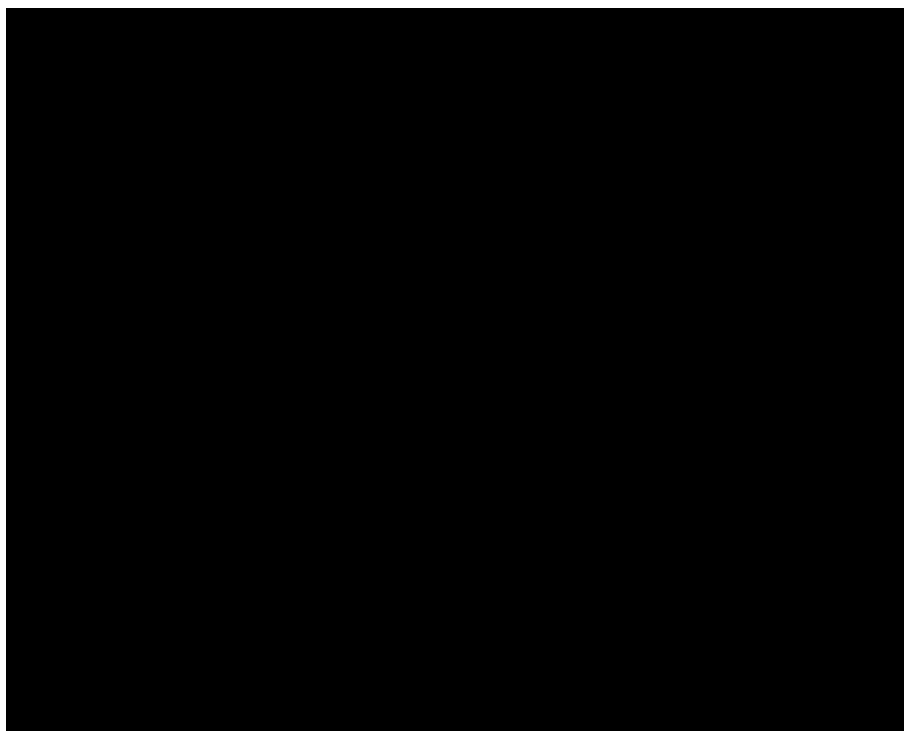
Wykres 57. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



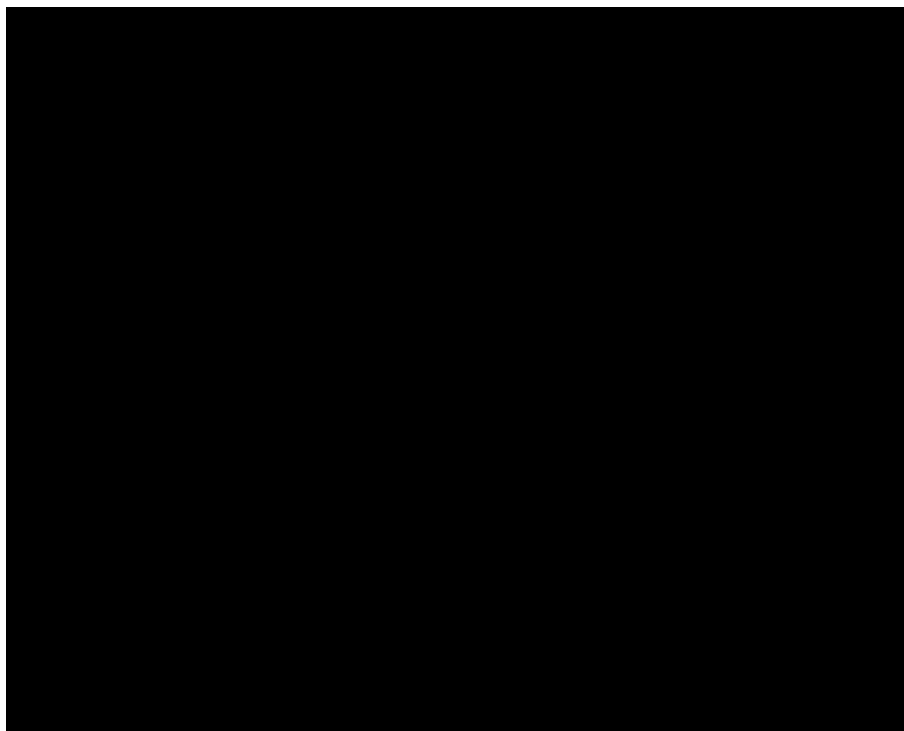
Wykres 58. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych hazardów, 2 węzły, PEMBRO+CHT.



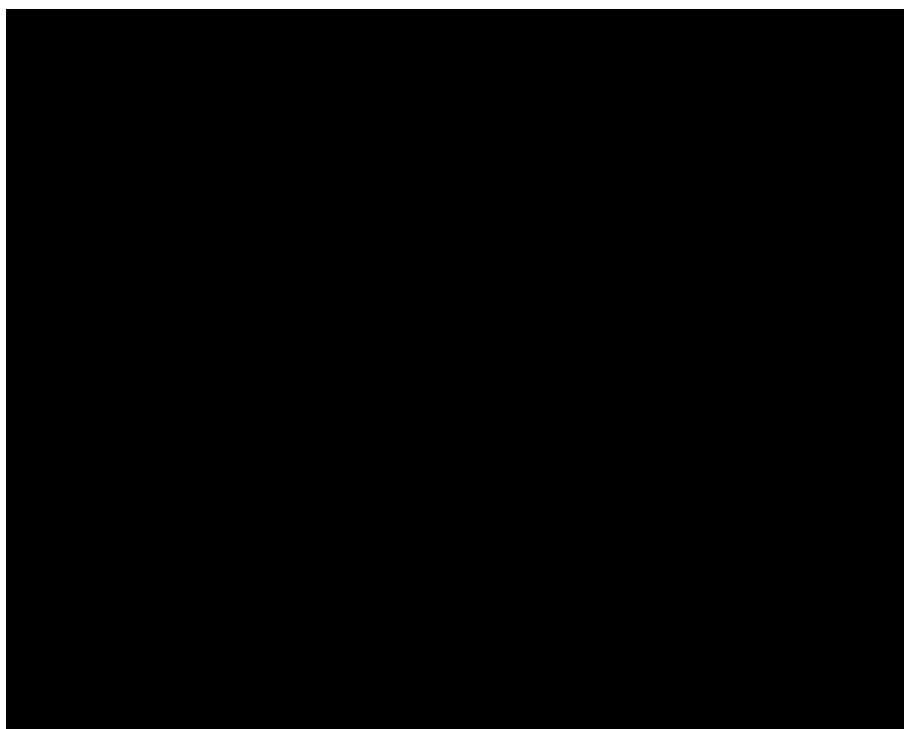
Wykres 59. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych hazardów, 3 węzły, PEMBRO+CHT.



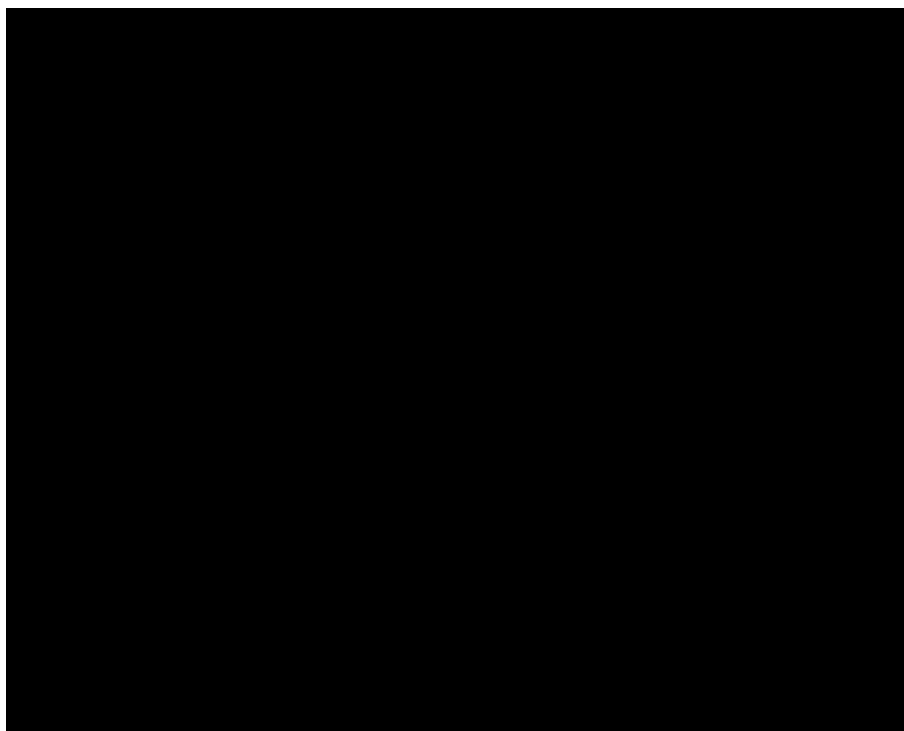
Wykres 60. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych szans, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



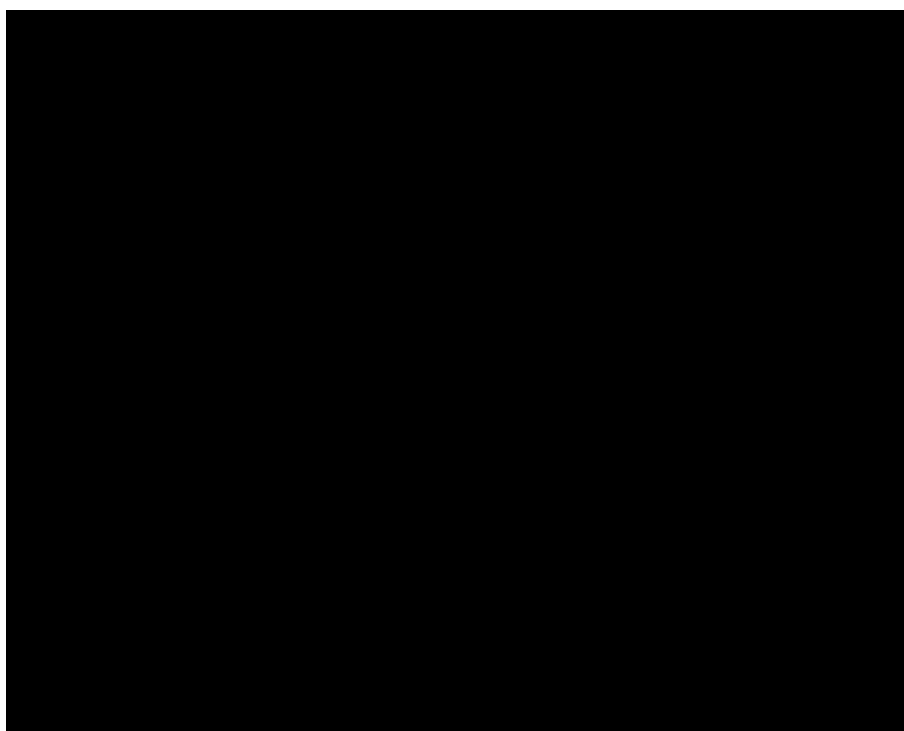
Wykres 61. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych szans, 2 węzły, PEMBRO+CHT.



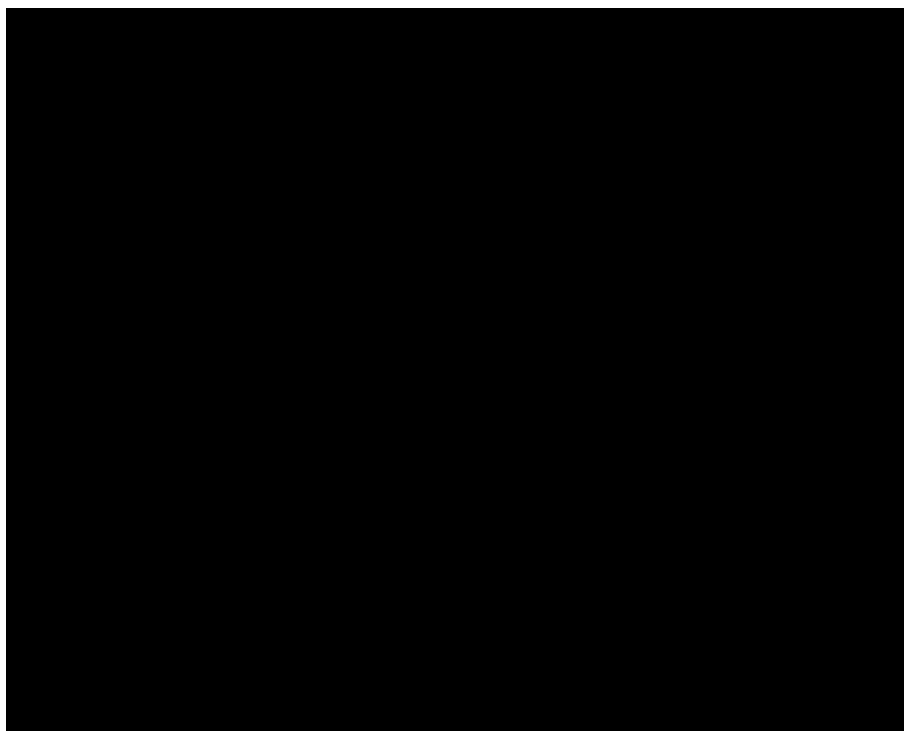
Wykres 62. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych szans, 3 węzły, PEMBRO+CHT.



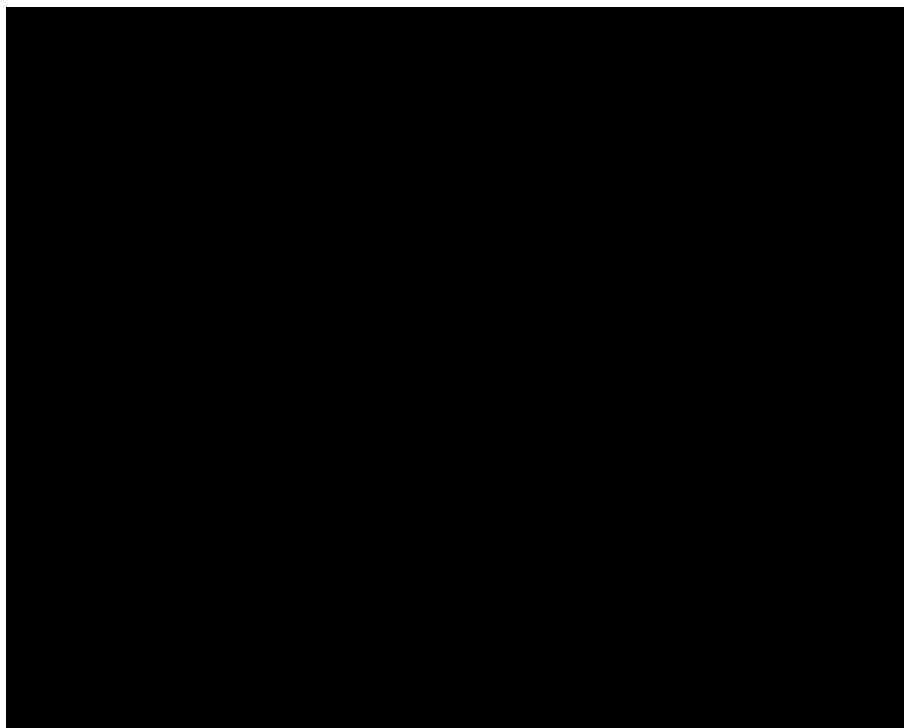
Wykres 63. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, rozkład normalny, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



Wykres 64. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, rozkład normalny, 2 węzły, PEMBRO+CHT.

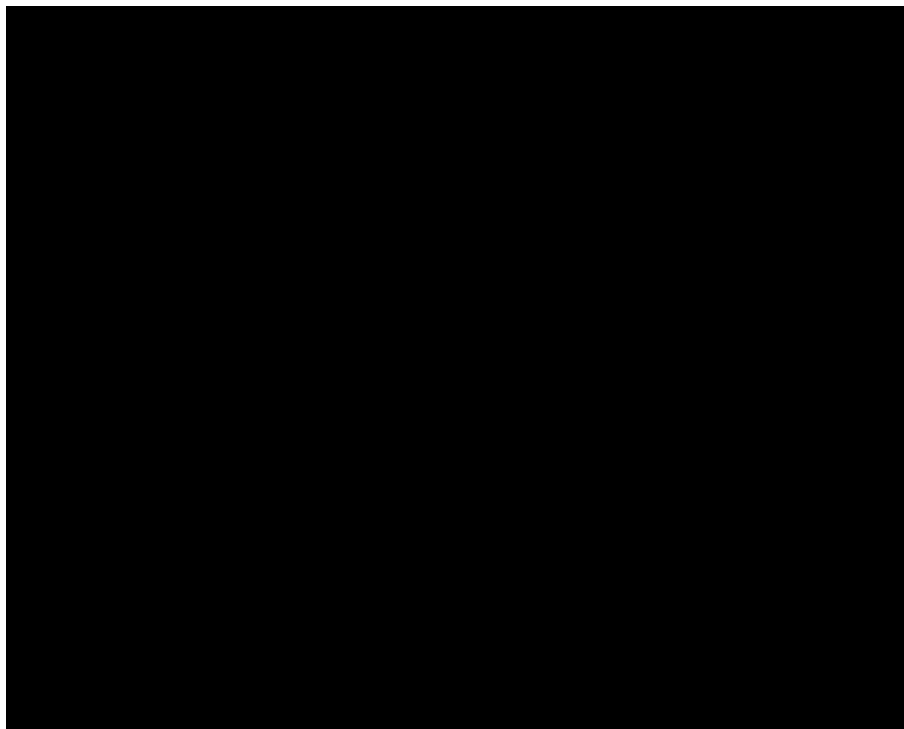


Wykres 65. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, rozkład normalny, 3 węzły, PEMBRO+CHT.

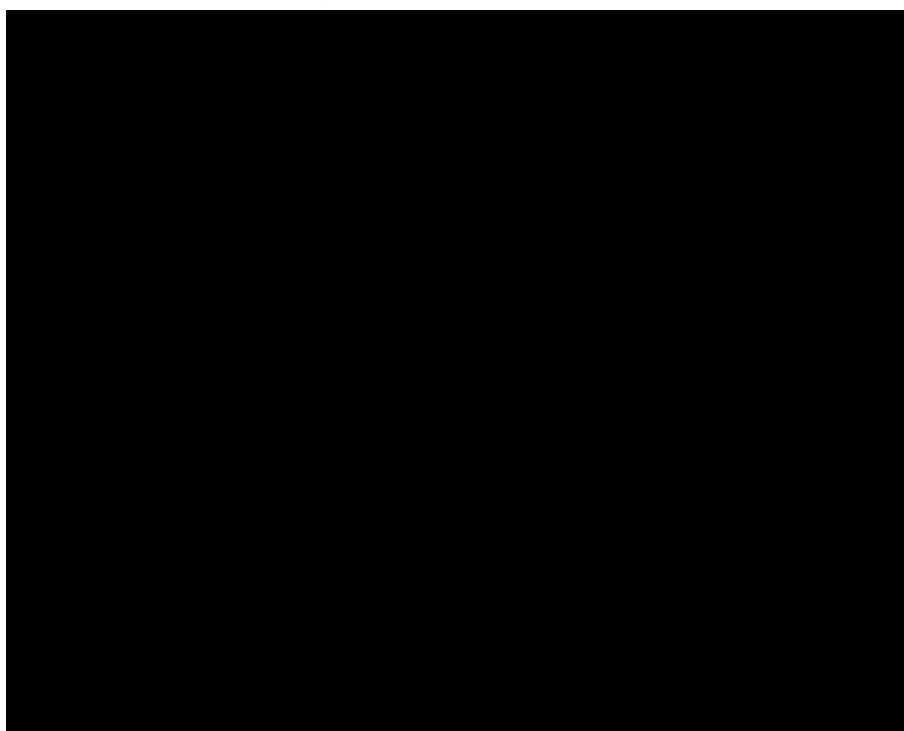


14.3.2 Ramię chemioterapii dwulekowej (CHT)

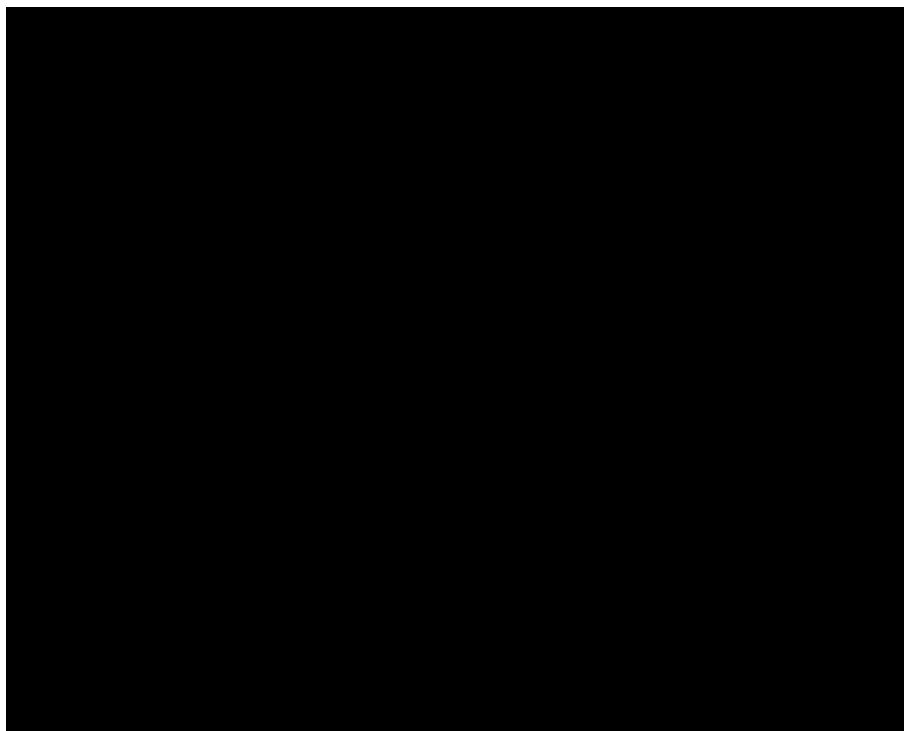
Wykres 66. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



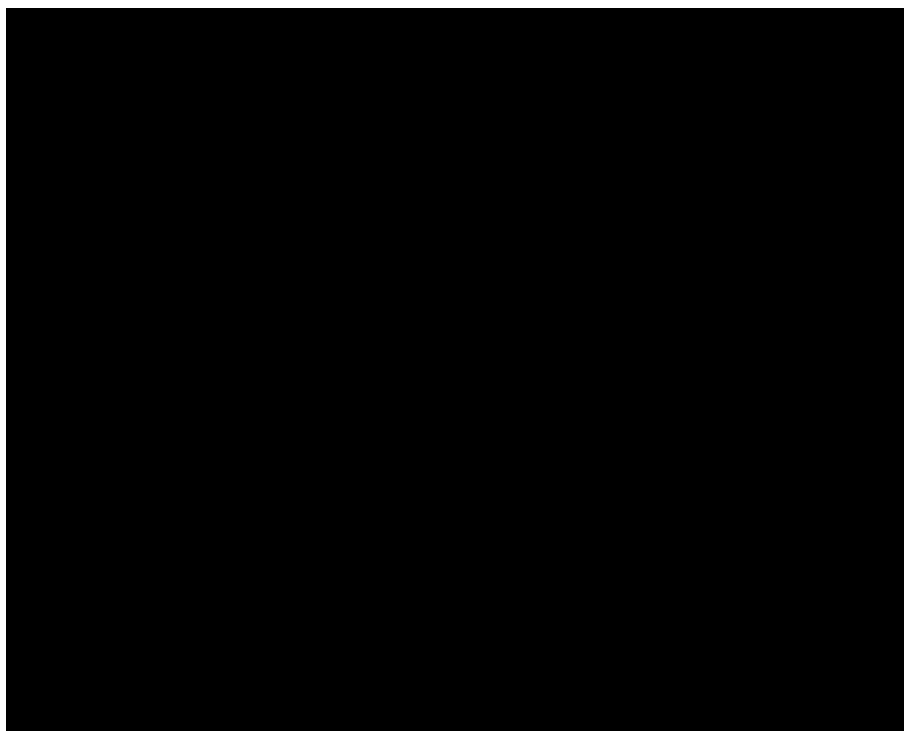
Wykres 67. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych hazardów, 2 węzły, PEMBRO+CHT.



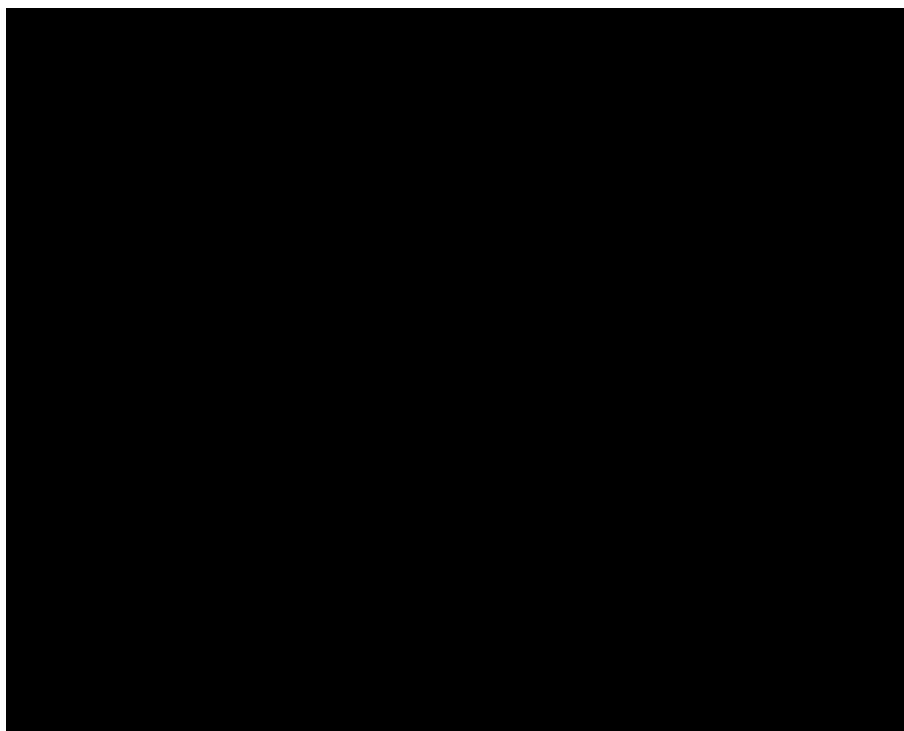
Wykres 68. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych hazardów, 3 węzły, PEMBRO+CHT.



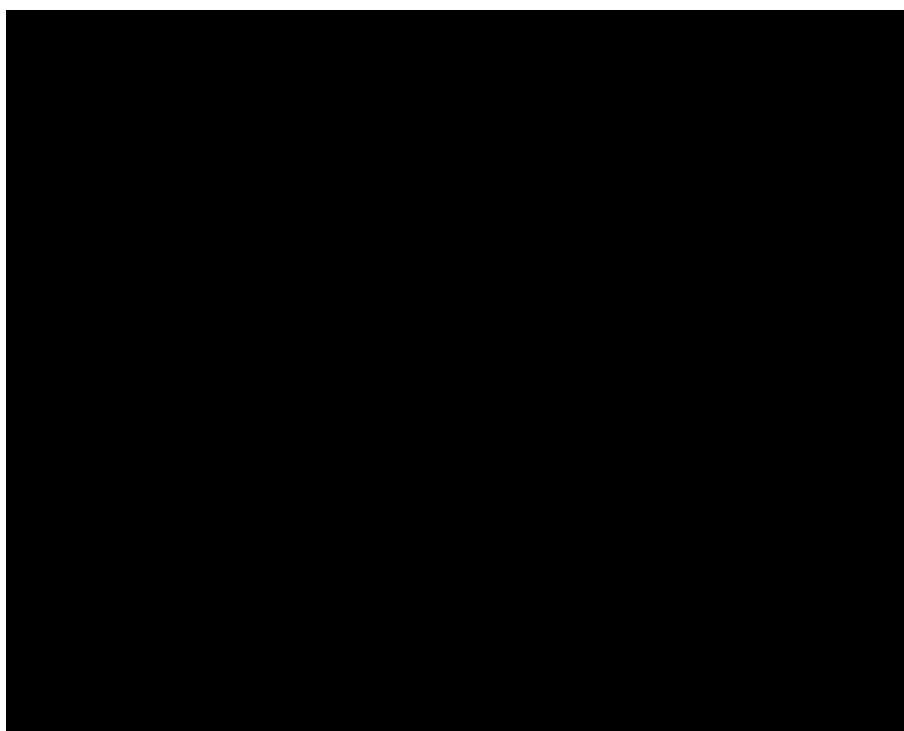
Wykres 69. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych szans, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



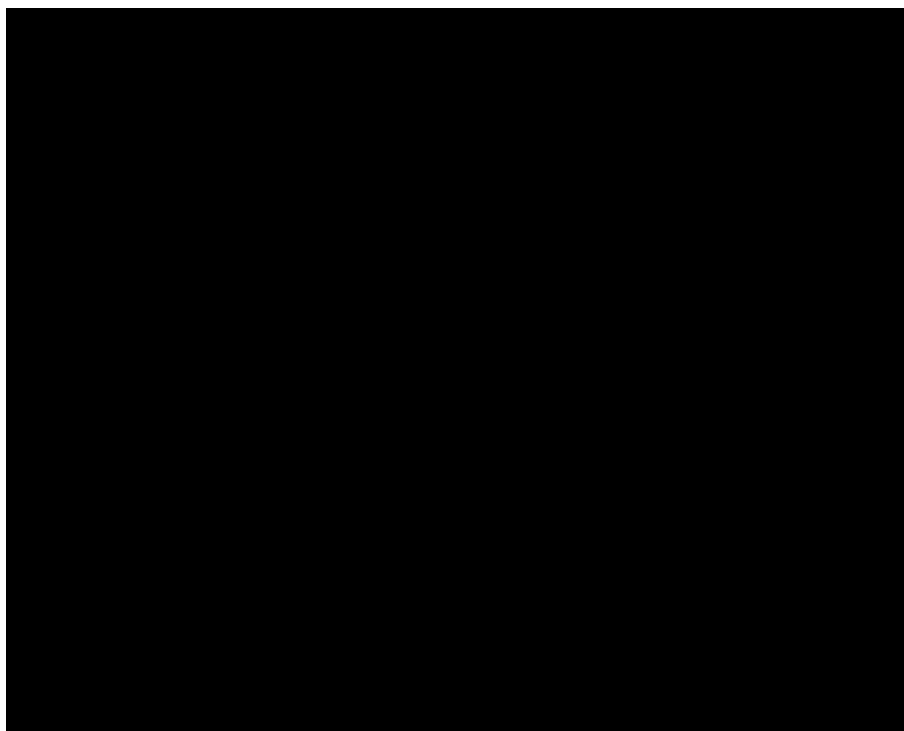
Wykres 70. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych szans, 2 węzły, PEMBRO+CHT.



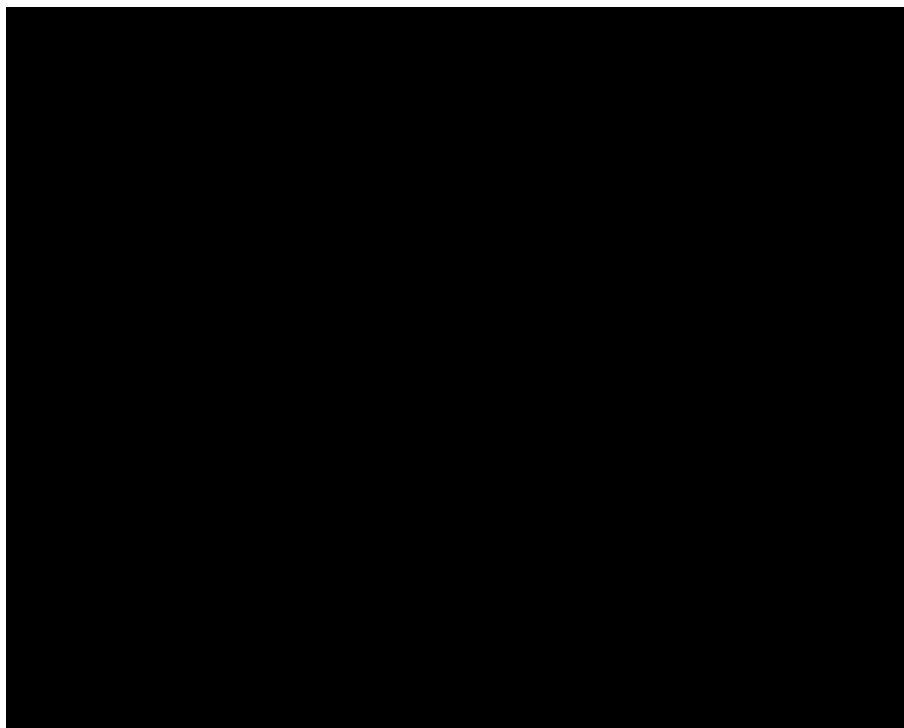
Wykres 71. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, proporcjonalnych szans, 3 węzły, PEMBRO+CHT.



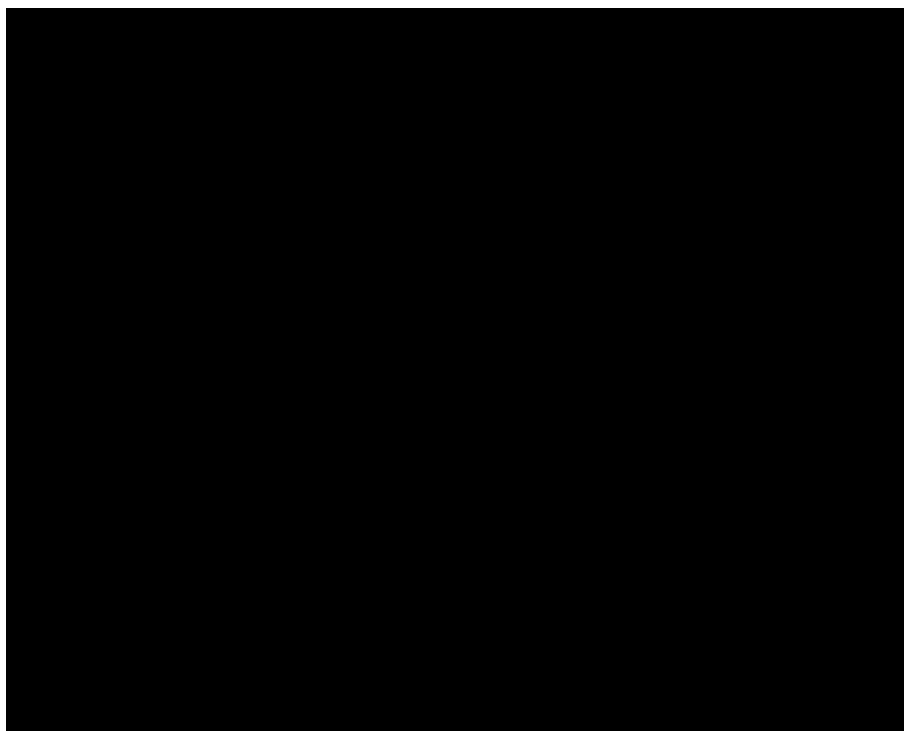
Wykres 72. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, rozkład normalny, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.



Wykres 73. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, rozkład normalny, 2 węzły, PEMBRO+CHT.



Wykres 74. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli *spline*, PFS, rozkład normalny, 3 węzły, PEMBRO+CHT.

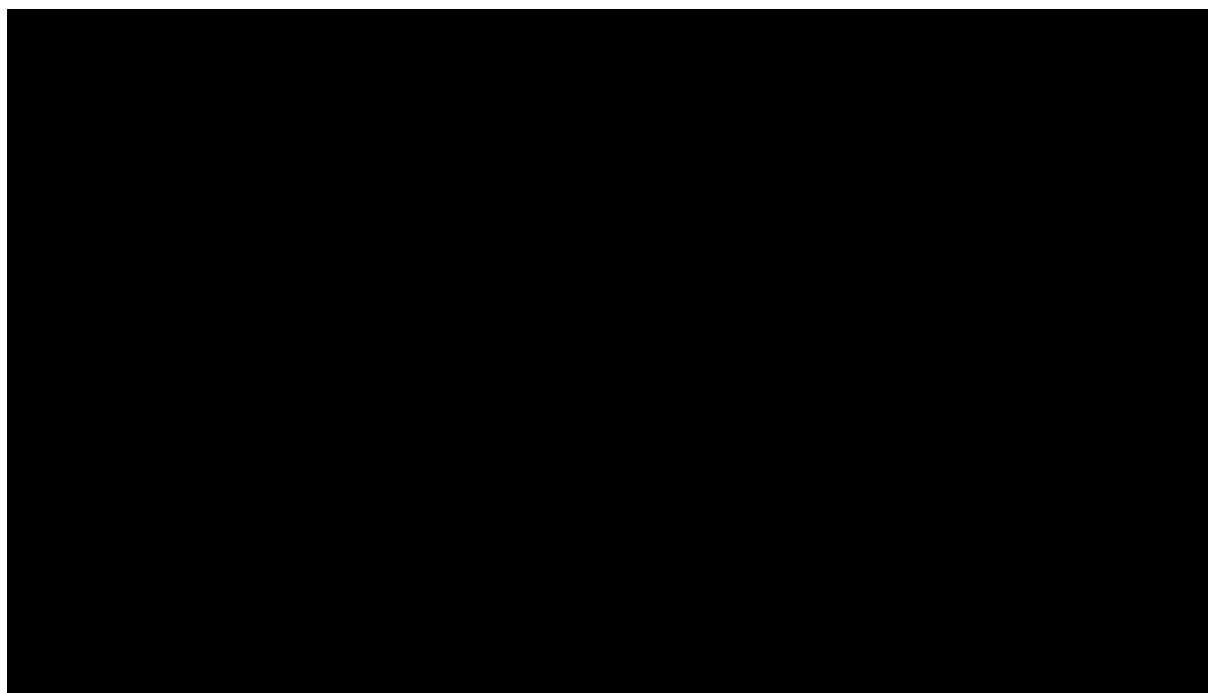


14.4 Modelowanie czasu trwania leczenia (ToT)

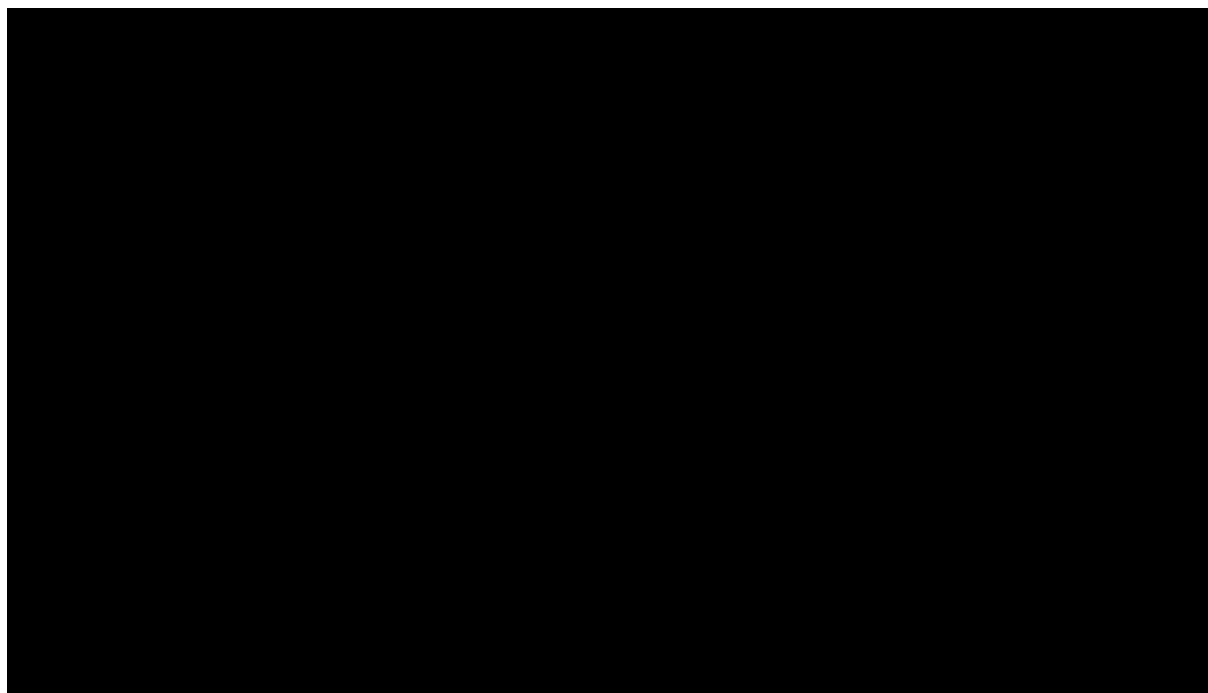
14.4.1 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

14.4.1.1 Ramię pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (PEMBRO+CHT)

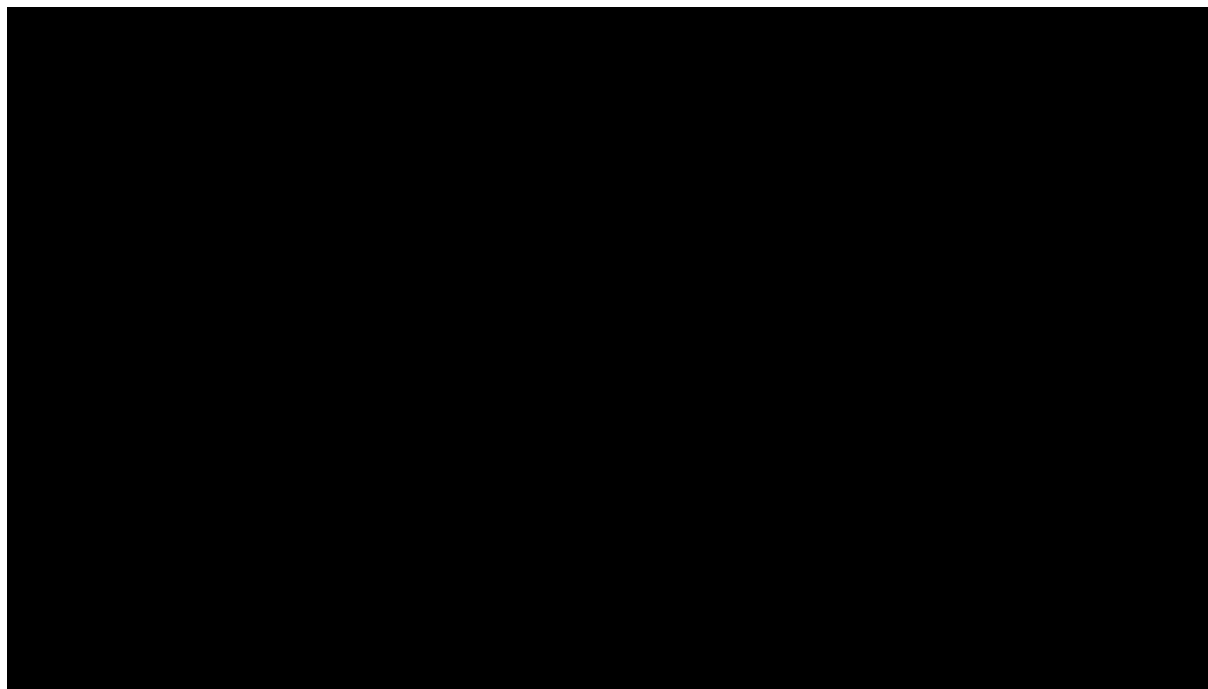
Wykres 75. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla pembrolizumabu (PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .



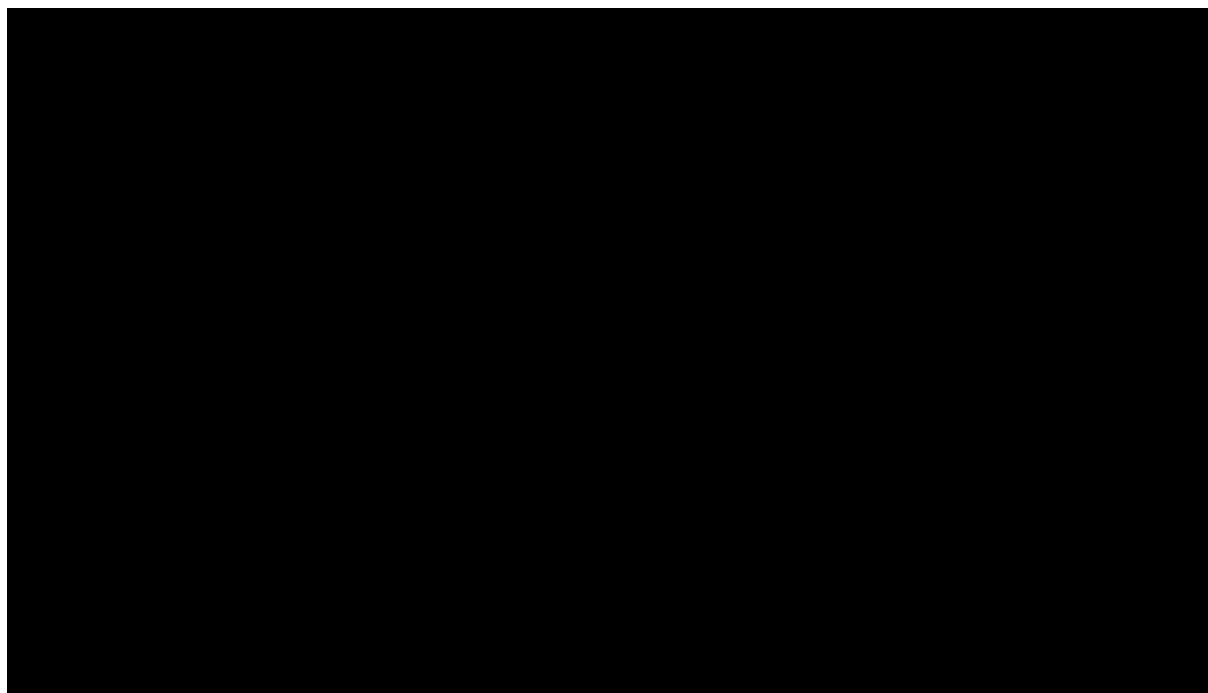
Wykres 76. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla kapecytabiny (CAPOX, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .



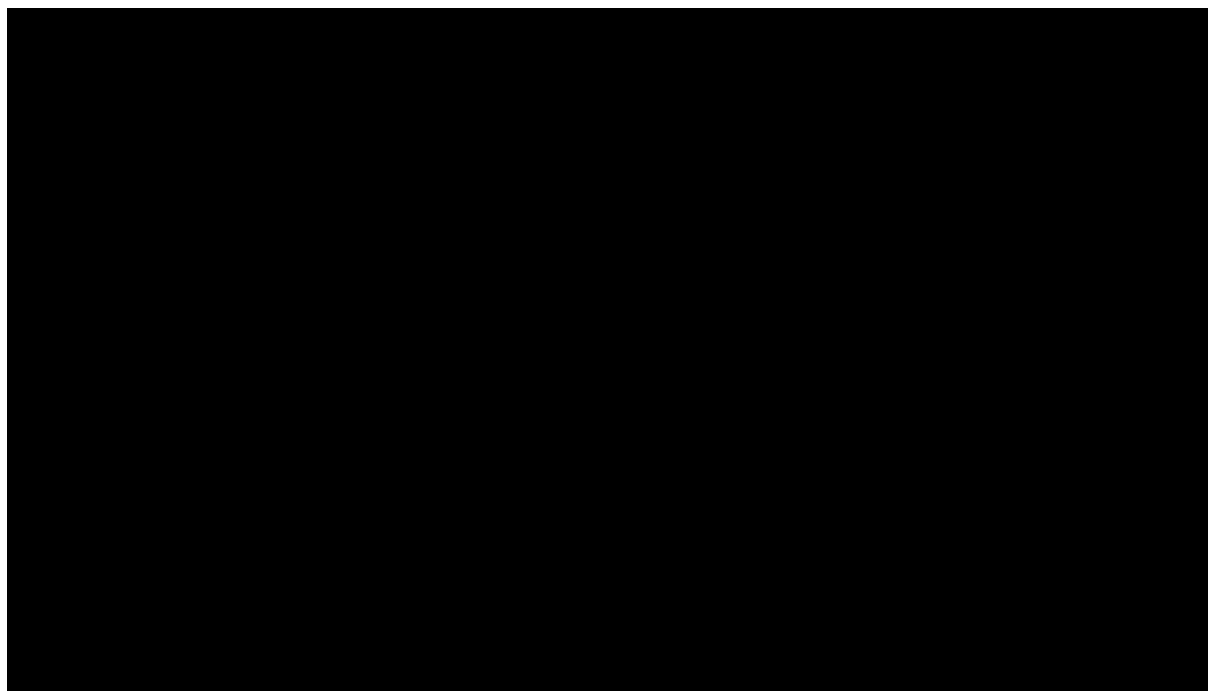
Wykres 77. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla oksaliplatyny (CAPOX, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .



Wykres 78. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla 5-FU (FP, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

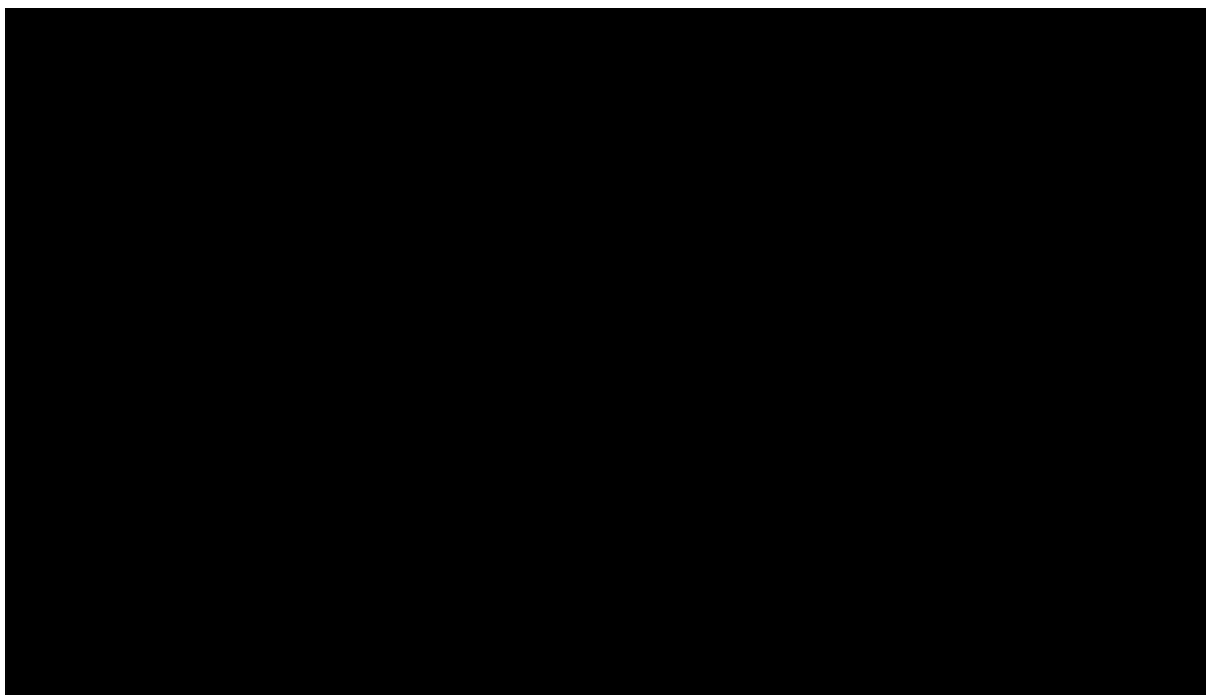


Wykres 79. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla cisplatyny (FP, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

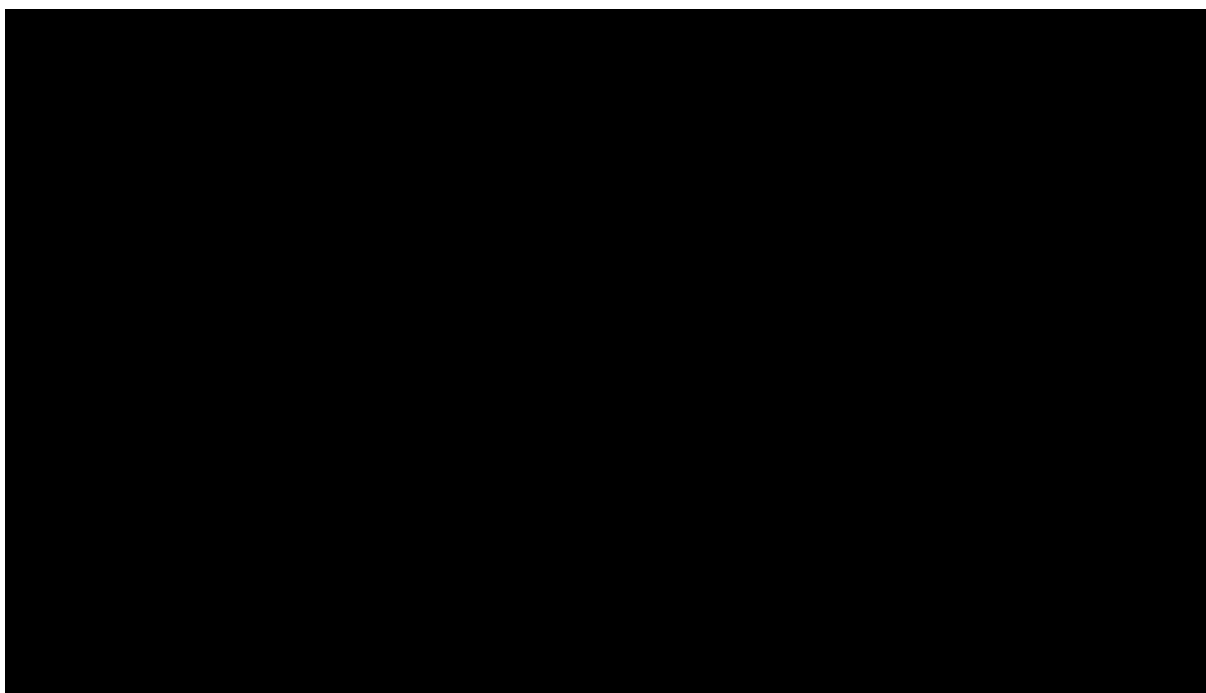


14.4.1.2 Ramię chemioterapii (CHT)

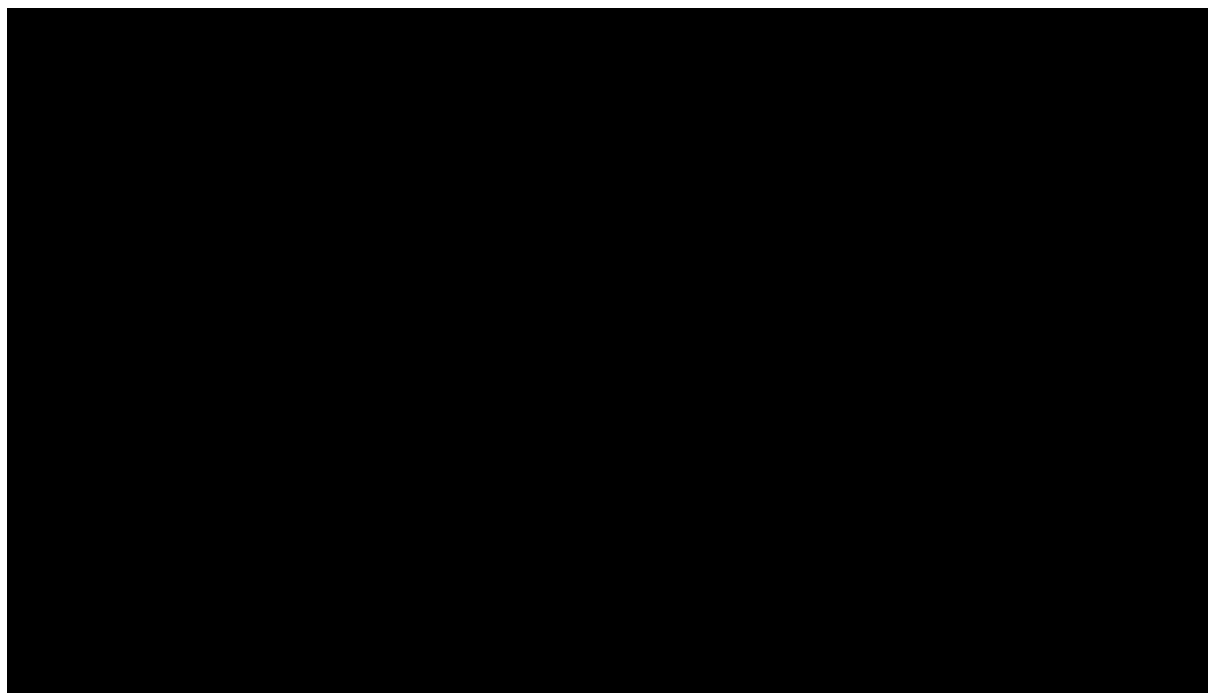
Wykres 80. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla kapecytabiny (CAPOX, CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .



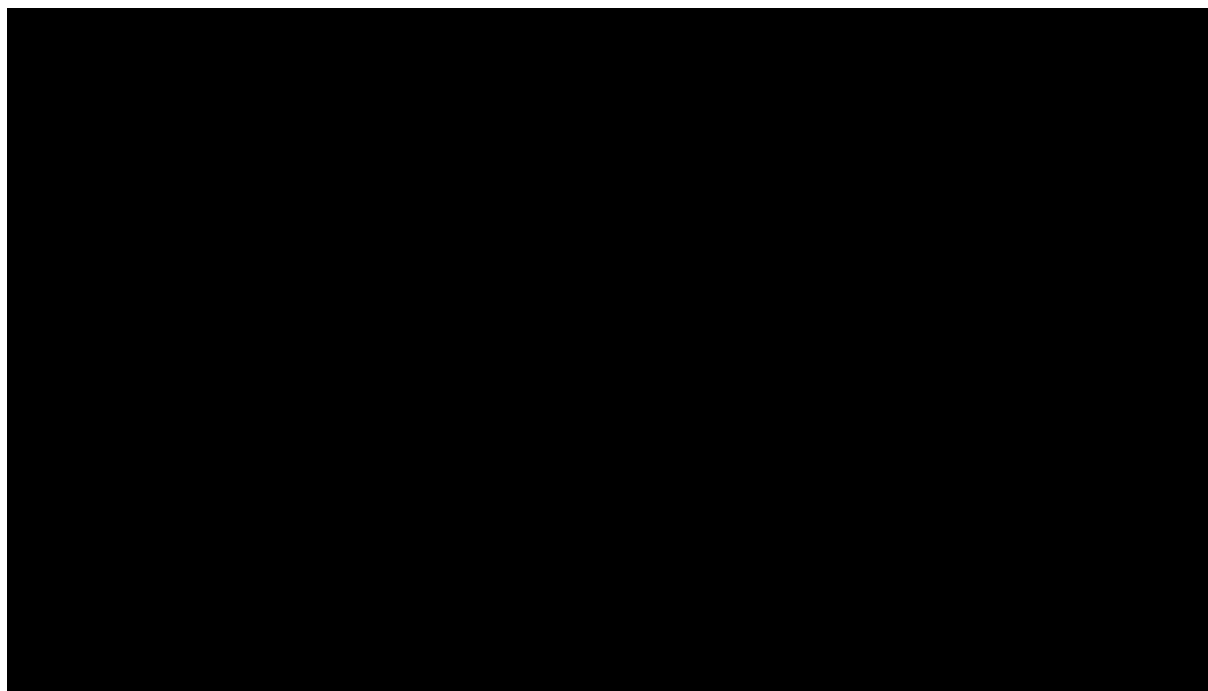
Wykres 81. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla oksaliplatyny (CAPOX, CHT).



Wykres 82. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla 5-FU (FP, CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .



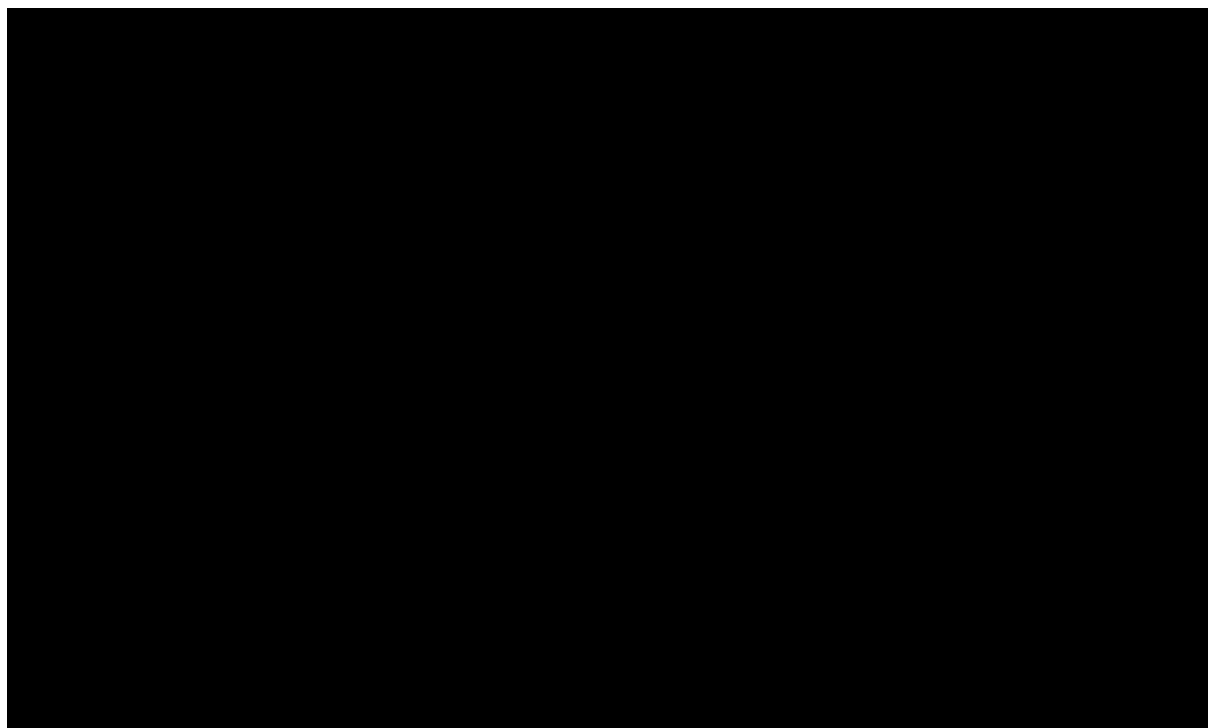
Wykres 83. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla cisplatyny (FP, CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .



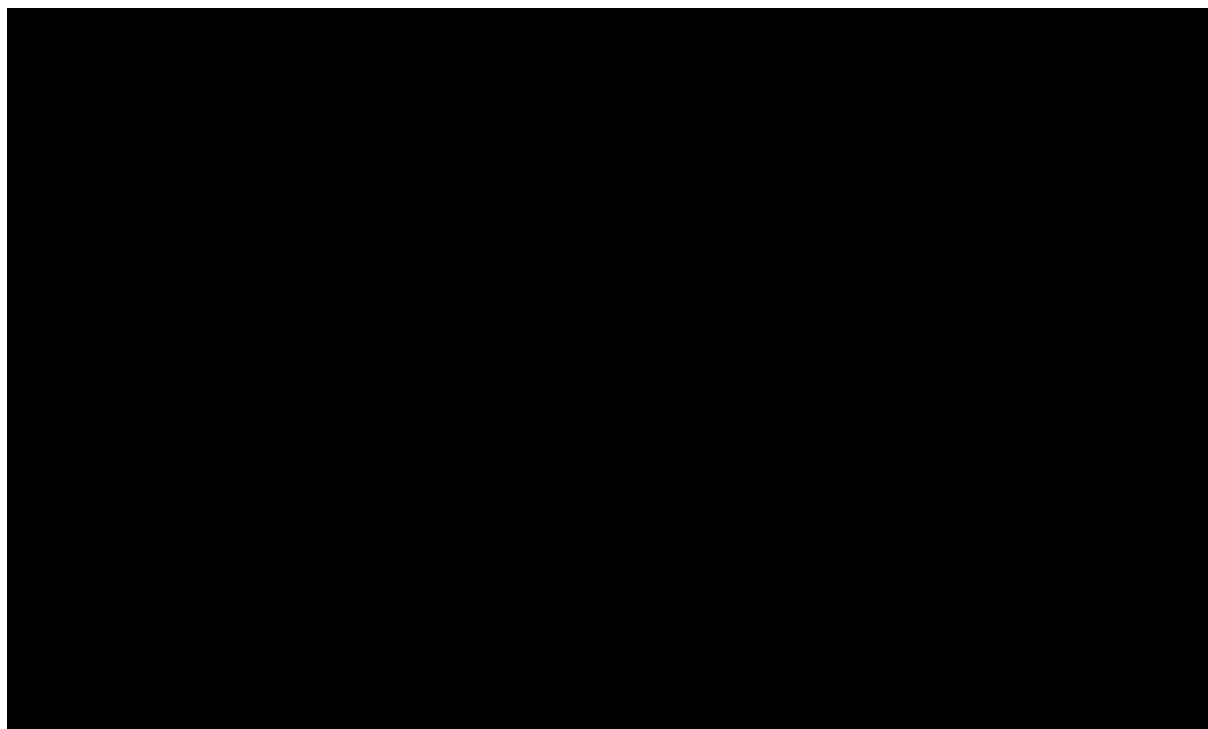
14.4.2 Populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5

14.4.2.1 Ramię pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową (PEMBRO+CHT)

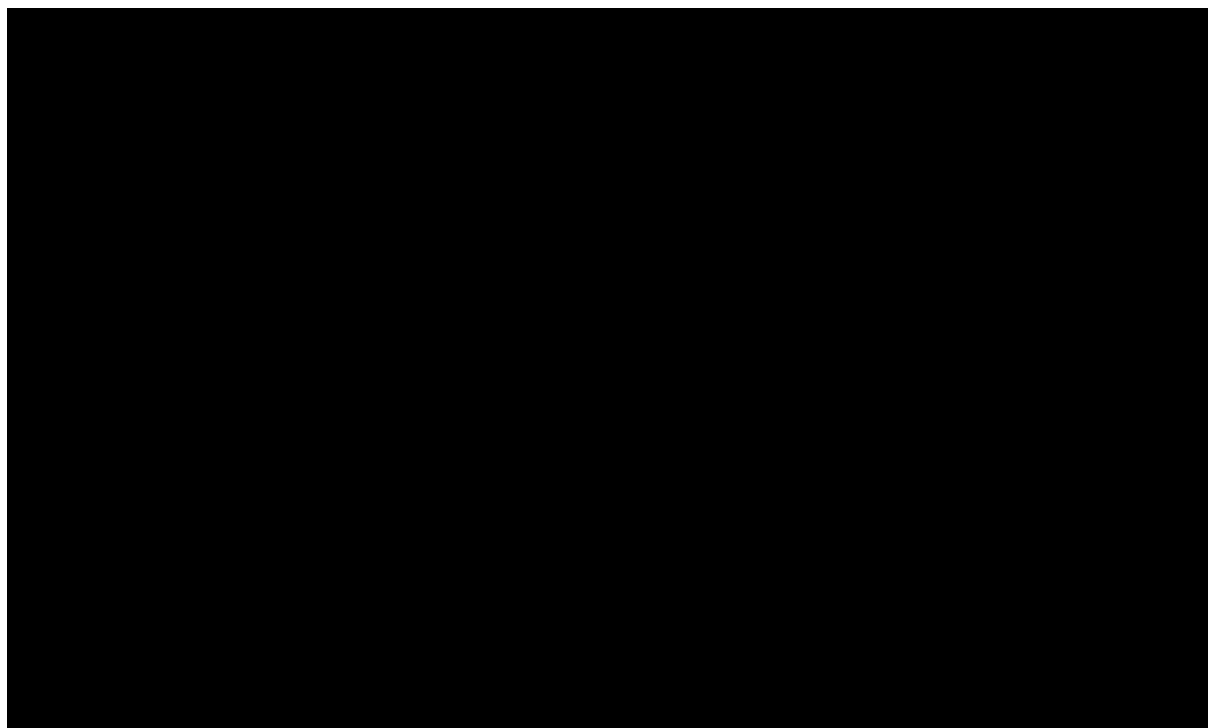
Wykres 84. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla pembrolizumabu (PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .



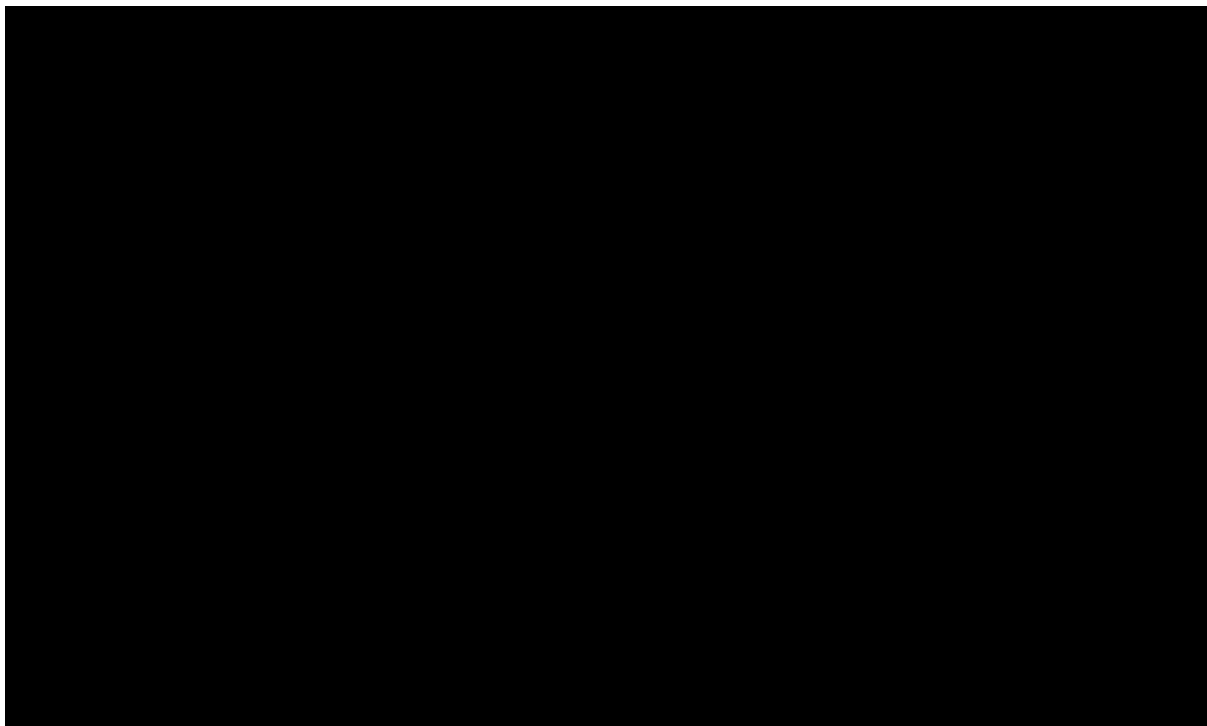
Wykres 85. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla kapecytabiny (CAPOX, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .



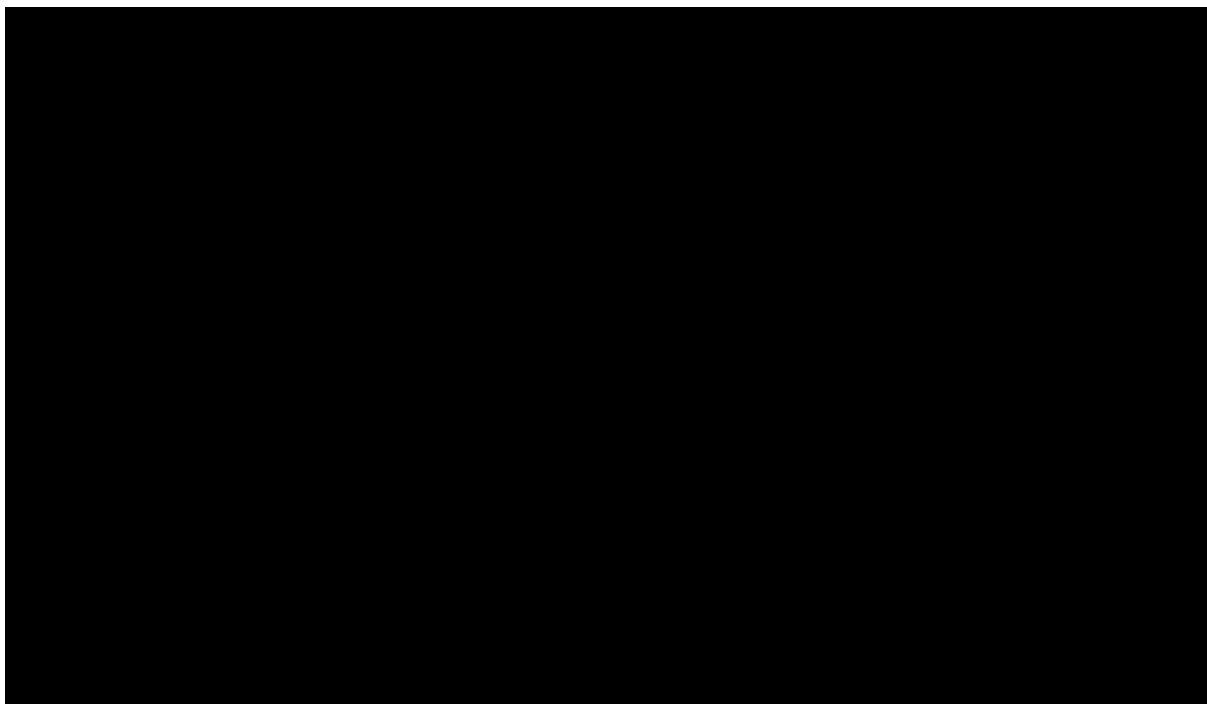
Wykres 86. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla oksaliplatyny (CAPOX, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .



Wykres 87. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla 5-FU (FP, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .



Wykres 88. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla cisplatyny (FP, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .



14.5 Tablice trwania życia

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

Tabela 102. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w Polsce wg wieku i płci, 2024 rok.

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,00048	0,00024	61	0,01518	0,00628
19	0,00057	0,00025	62	0,01663	0,00699
20	0,00065	0,00026	63	0,01824	0,00777
21	0,00072	0,00026	64	0,01999	0,00861
22	0,00077	0,00025	65	0,02184	0,00950
23	0,00081	0,00025	66	0,02374	0,01046
24	0,00085	0,00025	67	0,02570	0,01146
25	0,00089	0,00025	68	0,02765	0,01257
26	0,00094	0,00026	69	0,02966	0,01377
27	0,00100	0,00027	70	0,03178	0,01514
28	0,00106	0,00029	71	0,03402	0,01669
29	0,00114	0,00032	72	0,03645	0,01843
30	0,00123	0,00035	73	0,03910	0,02039
31	0,00133	0,00038	74	0,04201	0,02261
32	0,00144	0,00042	75	0,04520	0,02508
33	0,00155	0,00046	76	0,04872	0,02785
34	0,00166	0,00051	77	0,05263	0,03093
35	0,00178	0,00056	78	0,05700	0,03440
36	0,00190	0,00061	79	0,06187	0,03829
37	0,00203	0,00066	80	0,06738	0,04275
38	0,00216	0,00072	81	0,07366	0,04789
39	0,00231	0,00077	82	0,08089	0,05392
40	0,00247	0,00084	83	0,08918	0,06100
41	0,00265	0,00091	84	0,09860	0,06927
42	0,00285	0,00099	85	0,10905	0,07873
43	0,00307	0,00107	86	0,12037	0,08936
44	0,00331	0,00118	87	0,13229	0,10100
45	0,00359	0,00129	88	0,14460	0,11346

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

Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Udziały poszczególnych schematów w ramieniu ocenianej interwencji (analiza podstawowa).....	21
Tabela 2. Dawkowanie leków stosowanych w ramieniu komparatora (PEMBRO+ CHT).	21
Tabela 3. Dawkowanie leków stosowanych w ramach komparatorów (CHT; NIVO+CHT).....	23
Tabela 4. Udziały poszczególnych schematów stosowanych w ramach komparatorów (wariant podstawowy).	23
Tabela 5. Obecne warunki finansowania leku KEYTRUDA (MZ 17/06/2025).	28
Tabela 6. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku KEYTRUDA.....	29
Tabela 7. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w CUA (podgrupa badania KEYNOTE-859 z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1; CEM KEYTRUDA 2025).	38
Tabela 8. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w CMA (podgrupa badania KEYNOTE-859 z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 5; CEM KEYTRUDA 2025).	39
Tabela 9. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz wartości kryteriów AIC i BIC – OS, dopasowane wspólnie dla PEMBRO+CHT i CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).....	44
Tabela 10. Statystyki jakości dopasowania modeli sklepanych, dopasowanych łącznie, wg kryteriów AIC i BIC – OS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).	46
Tabela 11. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz wartości kryteriów AIC i BIC – OS, dopasowane oddzielnie dla PEMBRO+CHT i CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).....	47
Tabela 12. Statystyki jakości dopasowania modeli sklepanych, dopasowanych oddzielnie, wg kryteriów AIC i BIC – OS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).	48
Tabela 13. Odsetki OS w wybranych punktach czasowych – estymator Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-859 vs modele sklepane przyjęte w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).....	49
Tabela 14. Wartości parametrów podstawowych modeli OS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).	49
Tabela 15. Wartości parametrów podstawowego modelu OS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 5).	51
Tabela 16. Odsetki OS w wybranych punktach czasowych – estymator Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-859 vs model sklepany przyjęty w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 5).	52
Tabela 17. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz wartości kryteriów AIC i BIC – PFS, dopasowane wspólnie dla PEMBRO+CHT i CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).....	57
Tabela 18. Statystyki jakości dopasowania modeli sklepanych, dopasowanych łącznie, wg kryteriów AIC i BIC – PFS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).	59
Tabela 19. Wartości parametrów krzywych przeżycia oraz wartości kryteriów AIC i BIC – PFS, dopasowane oddzielnie dla PEMBRO+CHT i CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).....	61
Tabela 20. Statystyki jakości dopasowania modeli sklepanych, dopasowanych oddzielnie, wg kryteriów AIC i BIC – PFS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1).	61

Tabela 21. Odsetki PFS w wybranych punktach czasowych – estymator Kaplana-Meiera z badania <i>KEYNOTE-859</i> vs modele sklejane przyjęte w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	62
Tabela 22. Wartości parametrów podstawowych modeli PFS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	63
Tabela 23. Wartości parametrów podstawowego modelu PFS (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).	65
Tabela 24. Odsetki PFS w wybranych punktach czasowych – estymator Kaplana-Meiera z badania <i>KEYNOTE-859</i> vs model sklejany przyjęty w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).	66
Tabela 25. Wartości parametrów krzywych ToT oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	67
Tabela 26. Wartości parametrów krzywych ToT oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	68
Tabela 27. Rozkłady krzywych parametrycznych ToT przyjęte w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	69
Tabela 28. Wartości parametrów krzywych ToT oraz ocena dopasowania modeli parametrycznych wg kryteriów AIC i BIC – PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).	71
Tabela 29. Rozkłady krzywych parametrycznych ToT przyjęte w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).	72
Tabela 30. Częstość występowania oraz średnie długości trwania AEs ≥ 3 stopnia; <i>KEYNOTE-859</i> , podgrupa z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (<i>CEM KEYTRUDA 2025</i>) oraz <i>CheckMate 649</i>	75
Tabela 31. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym GC lub GEJ.	76
Tabela 32. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym GC lub GEJ (<i>PubMed</i>).	77
Tabela 33. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	79
Tabela 34. Użyteczności stanów zdrowia w subpopulacji badania <i>KEYNOTE-859</i> z ekspresją PD-L1 CPS, dla polskiego zestawu użyteczności.	81
Tabela 35. Użyteczności stanów zdrowia dla polskiego zestawu użyteczności (analiza podstawowa)	81
Tabela 36. Użyteczności stanów zdrowia dla norm europejskich (analiza wrażliwości).	81
Tabela 37. Obniżenie użyteczności stanów zdrowia związane z wiekiem (<i>Golicki 2021</i>).	82
Tabela 38. Użyteczności stanów zdrowia zależne od czasu do zgonu (analiza wrażliwości).	82
Tabela 39. Użyteczności EQ-5D (polski zestaw użyteczności) w podgrupie ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniu <i>KEYNOTE-859</i> , zależnie od występowania AEs stopnia 3+.	83
Tabela 40. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej (wycena punktów rozliczeniowych od 1 lipca 2024 r.).	85
Tabela 41. Koszty jednostkowe leku KEYTRUDA (<i>MZ 17/06/2025</i> , dane od Wnioskodawcy).	85
Tabela 42. Liczba i wartość refundacji leku Opdivo w 2025 r. (dane NFZ).	86

Tabela 43. Ceny jednostkowe substancji czynnych w katalogu chemioterapii (<i>DGL 27/08/2025</i>).....	86
Tabela 44. Ceny jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia.	87
Tabela 45. Średnia intensywność dawki poszczególnych substancji czynnych stosowanych w 1. linii leczenia (na podst. <i>KEYNOTE-859 i CheckMate 649</i>).	88
Tabela 46. Zestawienie kosztów cyklu leczenia 1L (PEMBRO+CHT, CHT, NIVO+CHT).	89
Tabela 47. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków stosowanych w ramach programu lekowego i chemioterapii (zał. 1 do <i>NFZ 72/2025/DGL</i> oraz zał. 1e do <i>NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024</i>).	90
Tabela 48. Świadczenia związane z diagnostyką w trakcie leczenia PEMBRO+CHT i CHT (zał. 2 do <i>NFZ 72/2025/DGL</i> , zał. 1j do <i>NFZ 71/2025/DGL, AOTMiT WT.543.5.2024</i>).	92
Tabela 49. Koszt diagnostyki i monitorowania w tygodniowym cyklu modelu.	92
Tabela 50. Koszty świadczenia związanego z monitorowaniem stanu pacjentów poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie PFS (<i>NFZ 60/2025/DSOZ</i>).	93
Tabela 51. Cykliczny (tygodniowy) koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS poza okresem aktywnego leczenia systemowego (źródło częstości wykonywania świadczenia: <i>NICE TA983 [Gómez-Ulloa 2020]</i>).	93
Tabela 52. Koszty świadczenia związanego z monitorowaniem stanu pacjentów poza okresem aktywnego leczenia systemowego w stanie PD.	94
Tabela 53. Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem stanu pacjentów po progresji choroby (źródło częstości wykonywania świadczenia: <i>NICE TA983 [Gómez-Ulloa 2020]</i>).	94
Tabela 54. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>).....	95
Tabela 55. Średni łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na jednego leczonego PEMBRO+CHT, NIVO+CHT lub CHT.	96
Tabela 56. Udziały terapii stosowanych w ramach dalszych linii leczenia (badanie <i>KEYNOTE-859</i>).....	96
Tabela 57. Struktura dalszego leczenia dostosowana do warunków polskich.	97
Tabela 58. Koszty dalszego leczenia w przeliczeniu na cykl tygodniowy.	99
Tabela 59. Koszty dalszej linii leczenia w przeliczeniu na pełną terapię.....	99
Tabela 60. Średni koszt dalszego leczenia systemowego.	100
Tabela 61. Koszty kwalifikacji do opieki paliatywnej (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i>).	100
Tabela 62. Zestawienie kosztów osobodni w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym/hospicjum domowym (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i>).	101
Tabela 63. Czas pobytu pacjentów w oddziale medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym (na podst. <i>AOTMiT WT.521.5.2022</i>).	101
Tabela 64. Całkowite koszty opieki paliatywnej w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i hospicjum domowym.	103
Tabela 65. Koszty świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej.	103

Tabela 66. Częstości wykonywania świadczeń w ramach poradni medycyny paliatywnej (na podst. UR NFZ 5/2024/IV)	104
Tabela 67. Całkowite koszty opieki końca życia w poradni medycyny paliatywnej.	104
Tabela 68. Udziały form świadczeń opieki paliatywnej (UR NFZ 5/2024/IV).....	105
Tabela 69. Koszt opieki paliatywnej w Polsce.	105
Tabela 70. Ocena długoterminowa OS - porównanie wyników modelu ekonomicznego z innymi badaniami klinicznymi.....	109
Tabela 71. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa CUA/CEA.	110
Tabela 72. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa CMA.	113
Tabela 73. Top 20 parametrów modelu o największym wpływie na wyniki CUA w wariancie z RSS, wraz z zakresem min-max testowanych wartości.	116
Tabela 74. Top 20 parametrów modelu o największym wpływie na wyniki CUA w wariancie bez RSS, wraz z zakresem min-max testowanych wartości.	117
Tabela 75. Scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości CUA.	118
Tabela 76. Scenariusze testowane w analizie wrażliwości minimalizacji kosztów.	121
Tabela 77. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	123
Tabela 78. Zestawienie oszacowań kosztów (analiza podstawowa CUA/CEA, z uwzględnieniem RSS).	124
Tabela 79. Zestawienie oszacowań kosztów (analiza podstawowa CUA/CEA, bez uwzględnienia RSS).....	124
Tabela 80. Zestawienie efektów zdrowotnych osiąganych w modelu (analiza podstawowa CUA/CEA).	125
Tabela 81. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS).	126
Tabela 82. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS).	127
Tabela 83. Wyniki CMA (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT) – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	128
Tabela 84. Wyniki CMA (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT) – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.....	129
Tabela 85. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu KEYTRUDA, analiza podstawowa.	131
Tabela 86. Wyniki jednokierunkowej AW (OWSA) - Top 20 parametrów o największym wpływie na ICUR (z uwzględnieniem RSS).	132
Tabela 87. Wyniki jednokierunkowej AW (OWSA) - Top 20 parametrów o największym wpływie na ICUR (bez uwzględnienia RSS).....	134
Tabela 88. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+CHT vs CHT) – z uwzględnieniem RSS.	136
Tabela 89. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+CHT vs CHT) – bez uwzględnienia RSS.....	138
Tabela 90. Wyniki PSA – statystyki rozkładu kosztów i wyników (z uwzględnieniem RSS).....	140
Tabela 91. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (z uwzględnieniem RSS).....	140
Tabela 92. Wyniki PSA – statystyki rozkładu kosztów i wyników (bez uwzględnienia RSS).....	142
Tabela 93. Analiza inkrementalna: PSA vs analiza podstawowa (bez uwzględnienia RSS).....	143
Tabela 94. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, z uwzględnieniem RSS.	145
Tabela 95. Wyniki analizy wrażliwości – CMA, bez uwzględnienia RSS.	146

Tabela 96. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	153
Tabela 97. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii KEYTRUDA w leczeniu 1L zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJ – <i>Pubmed</i> .	154
Tabela 98. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla terapii KEYTRUDA w leczeniu 1L zaawansowanego lub przerzutowego GC lub GEJ – <i>Cochrane Library</i> .	154
Tabela 99. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.	156
Tabela 100. Przegląd uzupełniający raportów HTA dla terapii PEMBRO+CHT w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .	160
Tabela 101. Zestawienie rocznych kosztów terapii PEMBRO+CHT, CHT, NIVO+CHT (<i>IQWiG 2025</i>).	161
Tabela 102. Roczne prawdopodobieństwo zgonu w Polsce wg wieku i płci, 2024 rok.	190

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.	35
Wykres 2. Odsetki pacjentów w stanach zdrowotnych w czasie T.	37
Wykres 3. Estymator Kaplana-Meiera OS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 badania KEYNOTE-859.	41
Wykres 4. Ocena hazardów skumulowanych dla OS w czasie, PEMBRO+CHT vs CHT, badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	42
Wykres 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	43
Wykres 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS dla terapii CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	43
Wykres 7. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	45
Wykres 8. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	45
Wykres 9. Dopasowanie oddzielne modeli parametrycznych do danych OS dla terapii PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	46
Wykres 10. Dopasowanie oddzielne modeli parametrycznych do danych OS dla terapii CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	47
Wykres 11. Podstawowa krzywa OS dla PEMBRO+CHT: model sklepany proporcjonalnych szans z 2 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	50

Wykres 12. Podstawowa krzywa OS dla CHT: model sklepany proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	50
Wykres 13. Podstawowa krzywa OS dla PEMBRO+CHT: model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).	52
Wykres 14. Estymator Kaplana-Meiera PFS w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	54
Wykres 15. Ocena hazardów skumulowanych dla PFS w czasie, PEMBRO+CHT vs CHT, badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	55
Wykres 16. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	56
Wykres 17. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	56
Wykres 18. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	58
Wykres 19. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla wspólnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	58
Wykres 20. Dopasowanie oddzielne modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii PEMBRO+CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	60
Wykres 21. Dopasowanie oddzielne modeli parametrycznych do danych PFS dla terapii CHT (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	60
Wykres 22. Podstawowa krzywa PFS dla PEMBRO+CHT: model sklepany z rozkładem normalnym z 3 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	63
Wykres 23. Podstawowa krzywa PFS dla CHT: model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	64
Wykres 24. Podstawowa krzywa PFS dla PEMBRO+CHT: model sklepany proporcjonalnych szans z 3 węzłami, dopasowany oddzielnie dla porównywanych ramion (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).	65
Wykres 25. Wykresy krzywych parametrycznych ToT dla PEMBRO+CHT, przyjętych w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	70
Wykres 26. Wykresy krzywych parametrycznych ToT dla CHT, przyjętych w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1).	70
Wykres 27. Wykresy krzywych parametrycznych ToT dla PEMBRO+CHT, przyjętych w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).	73
Wykres 28. Wykresy krzywych parametrycznych ToT dla NIVO+CHT, przyjętych w analizie podstawowej (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).	74
Wykres 29. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.....	78

Wykres 30. Wyniki analizy podstawowej CMA wg kategorii kosztów - wariant z uwzględnieniem RSS.	128
Wykres 31. Wyniki analizy podstawowej CMA wg kategorii kosztów - wariant bez uwzględnienia RSS.	130
Wykres 32. Wykres tornado (OWSA) – Top 20 parametrów o największym wpływie na ICUR (z uwzględnieniem RSS).	133
Wykres 33. Wykres tornado (OWSA) – Top 20 parametrów o największym wpływie na ICUR (bez uwzględnienia RSS).	135
Wykres 34. Wykres rozrzutu wyników CUA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (z uwzględnieniem RSS).	141
Wykres 35. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS).	142
Wykres 36. Wykres rozrzutu wyników CUA na płaszczyźnie kosztów-użyteczności (bez uwzględnienia RSS).	143
Wykres 37. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS).	144
Wykres 38. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla KEYTRUDA.	155
Wykres 39. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	162
Wykres 40. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych hazardów, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	163
Wykres 41. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych hazardów, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	163
Wykres 42. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych szans, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	164
Wykres 43. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych szans, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	164
Wykres 44. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych szans, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	165
Wykres 45. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, rozkład normalny, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	165
Wykres 46. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, rozkład normalny, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	166
Wykres 47. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, rozkład normalny, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	166
Wykres 48. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł, CHT.	167
Wykres 49. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych hazardów, 2 węzły, CHT.	167
Wykres 50. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych hazardów, 3 węzły, CHT.	168

Wykres 51. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych szans, 1 węzeł, CHT.	168
Wykres 52. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych szans, 2 węzły, CHT.	169
Wykres 53. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, proporcjonalnych szans, 3 węzły, CHT.	169
Wykres 54. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, rozkład normalny, 1 węzeł, CHT.	170
Wykres 55. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, rozkład normalny, 2 węzły, CHT.	170
Wykres 56. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , OS, rozkład normalny, 3 węzły, CHT.	171
Wykres 57. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	172
Wykres 58. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych hazardów, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	173
Wykres 59. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych hazardów, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	173
Wykres 60. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych szans, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	174
Wykres 61. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych szans, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	174
Wykres 62. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych szans, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	175
Wykres 63. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, rozkład normalny, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	175
Wykres 64. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, rozkład normalny, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	176
Wykres 65. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, rozkład normalny, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	176
Wykres 66. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych hazardów, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	177
Wykres 67. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych hazardów, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	177
Wykres 68. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych hazardów, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	178

Wykres 69. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych szans, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	178
Wykres 70. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych szans, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	179
Wykres 71. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, proporcjonalnych szans, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	179
Wykres 72. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, rozkład normalny, 1 węzeł, PEMBRO+CHT.	180
Wykres 73. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, rozkład normalny, 2 węzły, PEMBRO+CHT.	180
Wykres 74. Wygładzone wykresy funkcji hazardu dla oddzielnie dopasowanych modeli <i>spline</i> , PFS, rozkład normalny, 3 węzły, PEMBRO+CHT.	181
Wykres 75. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla pembrolizumabu (PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	182
Wykres 76. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla kapecytabiny (CAPOX, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	183
Wykres 77. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla oksaliplatyny (CAPOX, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	183
Wykres 78. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla 5-FU (FP, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	184
Wykres 79. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla cisplatyny (FP, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	184
Wykres 80. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla kapecytabiny (CAPOX, CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	185
Wykres 81. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla oksaliplatyny (CAPOX, CHT).	185
Wykres 82. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla 5-FU (FP, CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	186
Wykres 83. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla cisplatyny (FP, CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1	186
Wykres 84. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla pembrolizumabu (PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	187
Wykres 85. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla kapecytabiny (CAPOX, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	188
Wykres 86. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla oksaliplatyny (CAPOX, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	188

Wykres 87. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla 5-FU (FP, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	189
Wykres 88. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych ToT dla cisplatyny (FP, PEMBRO+CHT); populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	189

Piśmiennictwo

- AE Opdivo 2022** HTA Consulting. Niwolumab (Opdivo) w pierwszej linii leczenia gruczolaka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.00. Kraków, sierpień 2022.
- AKL KEYTRUDA 2025** Aestimo s.c. KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Analiza kliniczna. Kraków, 2025.
- Al-Batran 2016** Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Annals of Oncology*. 2016;27(4):673-679. doi:10.1093/annonc/mdv625
- AOTMiT 13/06/2024** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 2024** Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp online pod adresem: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>.
- AOTMiT 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 chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, 2025.
- AWA Tecentriq 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tecentriq (atezolizumab) w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34). Analiza weryfikacyjna nr OT.4331.17.2022. Data ukończenia: 10.05.2022 r.
- CDA-AMC 2025** Canada's Drug Agency. Pembrolizumab (Keytruda) in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of adult patients with locally advanced, unresectable, or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Reimbursement Review. Dostęp online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-12>. Data ostatniego dostępu: 16.07.2025 r.
- CEM KEYTRUDA 2025** Adelphi Values PROVE. Cost effectiveness model for KEYTRUDA® (pembrolizumab) in combination with chemotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic HER2-negative gastric or gastroesophageal cancer. Version 1.0. 2025. Dokument niepublikowany.

- ChPL KEYTRUDA** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>. Data ostatniego dostępu: 26.06.2025 r.
- Curran 2009** Curran D, Pozzo C, Zaluski J, et al. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res.* 2009;18(7):853-861. doi:10.1007/s11136-009-9493-z
- DGL 27/08/2025** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8817.html>
- Domagała 2019** Domagała KM, Blacharska-Krzanowska KA, Strzępek KA. Parenteral nutrition in a patient with advanced cancer. *Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine.* 2019;11(4):184-187. doi:10.5114/pm.2019.93187.
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943
- Gómez-Ulloa 2020** Gómez-Ulloa D, Amonkar M, Kothari S, Cheung WY, Chau I, Zalberg 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 2025** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2024 r. Data publikacji: 30.07.2025 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html>
- IQWiG 2025** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Magenkarzinom HER2-negativ) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dostęp online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a24-02.html>. Data ostatniego dostępu: 16.07.2025 r.
- 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. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34102137; PMCID: PMC8436782.
- Janjigian 2024** Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *JCO.* 2024;42(17):2012-2020. doi:10.1200/JCO.23.01601
- Janjigian 2025** Janjigian Y et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up results from CheckMate 649. Esophageal and Gastric Cancer 2025; Poster session; 398
- Jim 2017** Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, Espey DK, Wiggins CL, Weir HK. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer.* 2017 Dec 15;123 Suppl 24(Suppl 24):4994-5013. doi: 10.1002/cncr.30881. PMID: 29205310; PMCID: PMC5826592.

KRN 2024	Krajowy Rejestr Nowotworów, dane za lata 1999-2021. Dostęp on-line: https://onkologia.org.pl/
Lang 2023	Lang Y, Lin Y, Li D, Liu J, Liu X. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric cancer: A cost-effectiveness analysis. <i>Cancer Medicine</i> . 2023;12(18):18447-18459. doi:10.1002/cam4.6389
Lang 2024	Lang W, Deng L, Lu M, Ouyang M. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric/gastroesophageal junction cancer in the Chinese healthcare system. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> . 2024;24(8):1027-1042. doi:10.1080/14737167.2024.2378983
Martin 2018	On behalf of the INTEGRATE I investigators, Martin AJ, Gibbs E, et al. Health-related quality of life associated with regorafenib treatment in refractory advanced gastric adenocarcinoma. <i>Gastric Cancer</i> . 2018;21(3):473-480. doi:10.1007/s10120-017-0754-1
Mitani 2020	Mitani S, Kadowaki S, Komori A, et al. A Phase II Study of Modified FOLFOX6 for Advanced Gastric Cancer Refractory to Standard Therapies. <i>Adv Ther</i> . 2020;37(6):2853-2864. doi:10.1007/s12325-020-01358-2
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 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 programy lekowe
NFZ 9/2025/DGL	Zarządzenie nr 9/2025/DGL z dnia 30-01-2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal: Pembrolizumab with chemotherapy for treating HER2-negative advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma [ID4030]. Committee Papers. Dostęp online pod

	adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/history . Data ostatniego dostępu: 16.07.2025 r.
NICE DSU 2014	Latimer N. Nice DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data 2011. June 2011. Dostęp online pod adresem: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341049/ . Data ostatniego dostępu: 05.08.2025 r.
NICE DSU 2019	Woods B SE, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 19: Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017. Dostęp online pod adresem: https://sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf . Data ostatniego dostępu: 05.08.2025 r.
Rha 2023	Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (<i>KEYNOTE-859</i>): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 2023;24(11):1181-1195. doi:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
Rha 2024	Rha SY et al. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Updated results from the <i>KEYNOTE-859</i> study.. JCO 42, 4045-4045(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4045
Royston 2002	Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. <i>Statistics in Medicine</i> . 2002;21(15):2175-2197. doi: https://doi.org/10.1002/sim.1203
SMC 2024	Scottish Medicines Consortium. Pembrolizumab (KEYTRUDA in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic human epidermal growth factor 2 (HER2)-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express programmed death-ligand 1 (PD-L1) with a combined positive score (CPS) ≥1. Dostęp online pod adresem: https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-goja-full-smc2660/ . Data ostatniego dostępu: 07.08.2025 r.
Soni 2021	Soni M, Kiff C, Carroll R, et al. Nivolumab in Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer: Real-World Data from UK Early Access to Medicines Scheme. <i>Future Oncol</i> . 2021;17(24):3163-3174. doi:10.2217/fon-2021-0199
UR NFZ 29/2024/IV	Uchwała Nr 29/2024/IV z dnia 17-10-2024 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
UR NFZ 5/2024/IV	Uchwała Rady NFZ nr 5/2024/IV z dnia 02.04.2024 w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
Ustawa 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dz.U. 2023 poz. 1938.
Wainberg 2022	Wainberg ZA et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 <i>KEYNOTE-062</i> trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022, Volume 40, Number 4_suppl
Zheng 2024	Zheng Z, Song X, Cai H, Zhu H. Pembrolizumab combined with chemotherapy versus placebo combined with chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer in China: a cost-effectiveness analysis. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research</i> . 2024;24(8):1017-1025. doi:10.1080/14737167.2024.2378986

Zhu 2024

Zhu Y, Liu K, Zhu H, Wu H. Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric/gastroesophageal junction cancer: a cost-effectiveness analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231207200. doi:10.1177/17562848231207200