

Analiza Wpływu na Budżet Płatnika

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
[REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

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

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 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.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	12
1 Cel analizy.....	13
2 Metodyka	13
2.1 Porównywane scenariusze	14
2.2 Technologia wnioskowana.....	15
2.3 Technologie opcjonalne.....	16
2.4 Perspektywa analizy.....	18
2.5 Horyzont czasowy	18
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego KEYTRUDA oraz wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
4 Liczebność populacji.....	24
4.1 Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji docelowej	24
4.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	32
4.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	34
5 Założenia dotyczące udziałów rynkowych w porównywanych scenariuszach.....	40
5.1 Scenariusz istniejący	40
5.2 Scenariusz nowy	42
6 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego.....	44
7 Analiza kosztów	46
8 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)	50
9 Założenia wariantów analizy wrażliwości	51
10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń	53
11 Wyniki analizy wpływu na budżet	54
11.1 Wariant podstawowy	54
11.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	54
11.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	57

11.1.3	Zużycie zasobów	60
11.2	Wariant minimalny	61
11.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	61
11.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	61
11.2.3	Zużycie zasobów	62
11.3	Wariant maksymalny	63
11.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	63
11.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	63
11.3.3	Zużycie zasobów	64
11.4	Wyniki analizy wrażliwości.....	65
11.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	65
11.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	68
12	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	71
13	Aspekty etyczne i społeczne.....	72
14	Dyskusja i ograniczenia	74
15	Wnioski końcowe	76
16	Załączniki.....	77
16.1	Miesięczne koszty technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.....	77
16.2	Prognoza udziału rynkowego niwolumabu w programie pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	82
16.3	Wkład autorów w opracowanie raportu	85
	Spis Tabel	86
	Spis Wykresów	88
	Piśmiennictwo.....	89

Wykaz skrótów

5-FU	5-fluorouracyl
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (z ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
bd.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>budget impact analysis</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAPOX	Kapecytabina + oksaliplatyna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CH	Cena hurtowa
CHT	chemioterapia
CPS	Skumulowany wskaźnik pozytywności (z ang. <i>Combined Positivity Score</i>)
CZN	Cena zbyto netto
dMMR	Deficyt naprawy niesparowanych nukleotydów DNA (z ang. <i>Mismatch Repair Deficient</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	Receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FOLFOX	Kwas folinowy + 5-FU (5-fluorouracyl) + oksaliplatyna
FP	Fluorouracyl + cisplatyna
FU	Fluorouracyl
GC	Rak żołądka (z ang. <i>Gastric Cancer</i>)
GEJ	Połączenie żołądkowo – przełykowe (z ang. <i>Gastro-Oesophageal Junction</i>)
GTIN	Globalny numer jednostki handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
HER2	Receptor 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (z ang. <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i.v.	Podanie dożylne (z ang. <i>Intravenous</i>)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
IHC	Immunohistochemia
ISH	Metoda hybrydyzacji in situ
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MPZ	mapy potrzeb zdrowotnych
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Microsatellite Instability</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIVO	Niwolumab
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PDD	Średnia przepisywana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (z ang. <i>Programmed death-ligand 1</i>)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>),
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Kryteria oceny odpowiedzi guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>),
RWE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple Negative Breast Cancer</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Cel

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego (GC/GEJ) u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 , w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

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

Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla produktu leczniczego KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;

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

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

- istniejącym**, który obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt KEYTRUDA (pembrolizumab) nie jest refundowany w leczeniu pierwszej linii dorosłych chorych na HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 . W scenariuszu istniejącym, w rozważanym wskazaniu możliwe jest zastosowanie: chemioterapii (CHT) zawierającej pochodne fluoropirymidynę i pochodną platyny (w całym zakresie wnioskowanych wskazań;

refundacja w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii) oraz niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią (NIVO+CHT) zawierającą pochodne fluoropirymidynę i pochodną platyny (w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 5 ; refundacja w ramach programu lekowego B.58);

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

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

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

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, uwzględniając następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty

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

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

Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii wykonano – tam gdzie było to możliwe – w oparciu o polskie dane epidemiologiczne (Krajowy Rejestr Nowotworów, mapy potrzeb zdrowotnych), a także dane literaturowe odnalezione w ramach szybkiego przeglądu oraz badania włączone do analizy klinicznej.

Mając na uwadze zbliżoną efektywność kliniczną (wykazaną w *AKL KEYTRUDA 2025*) oraz zbliżone koszty (*AE KEYTRUDA 2025*) immunoterapii pembrolizumabem i niwolumabem, w wariantach podstawowym przyjęto, że w horyzoncie dwóch lat KEYTRUDA przejmie [] rynku produktu Opdivo ([] w Roku 1) w podgrupie z ekspresją. Z kolei przewidywany poziom zastąpienia CHT przez wnioskowaną technologię w populacji z ekspresją CPS od ≥ 1 do < 5 ustalono na podstawie prognozy tempa penetracji rynku przez niwolumab (Opdivo), inny

inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 stosowany w programie lekowym B.58 w zbliżonym wskazaniu (1. linia leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5).

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

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

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023). Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 365, stanowiącym załącznik do wniosku.

Wyniki

Liczebność populacji

Wielkość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oszacowano na **1 169** rocznie w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego, z czego 68% (795 chorych rocznie) stanowi subpopulacja CPS ≥ 5 , w której aktualnie w programie B.58 refundowany jest niwolumab (CPS ≥ 5), a 32% (374 chorych) – subpopulacja bez wskazań do zastosowania niwolumabu (CPS ≥ 1 i < 5).

W wariancie podstawowym analizy, prognozowana liczba pacjentów włączanych rocznie na immunoterapię pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią wyniesie kolejno [REDACTED] w pierwszym roku i [REDACTED] w drugim roku po objęciu refundacją produktu KEYTRUDA, z czego w horyzoncie dwuletnim pacjenci przejmowani od NIVO+CHT i CHT stanowią odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Wpływ na budżet: wariant podstawowy

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

- [REDACTED] (Rok 1) oraz [REDACTED] (Rok 2) w wariancie z uwzględnieniem RSS,
- 73,0 mln zł (Rok 1) oraz 148,3 mln zł (Rok 2) w wariancie bez uwzględnienia RSS.

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

Liczba nowo włączonych pacjentów po objęciu refundacją [REDACTED] pembrolizumabu [REDACTED] we

wnioskowanym wskazaniu wyniesie kolejno [] i [] osób, a średniomiesięczna liczba leczonych – odpowiednio [] osób.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

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

- [] oraz [] w wariantcie minimalnym,
- [] oraz [] w wariantcie maksymalnym.

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

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność prognozy inkrementalnego wpływu na budżet – w każdym wariantcie AW wprowadzenie refundacji produktu KEYTRUDA wiązało się ze wzrostem kosztów z perspektywy płatnika, a zmiana średniorocznego wpływu na budżet względem wariantu podstawowego nie przekroczyła []. W wariantcie z uwzględnieniem RSS, wpływ na wyniki miały: rozkład kategorii CPS (≥ 1 do < 5 i ≥ 5) w populacji docelowej (średnioroczny wpływ na budżet w zakresie []) oraz prognoza tempa penetracji rynku CHT przez immunoterapię (średnioroczny wpływ na budżet w zakresie []).

Wnioski końcowe

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

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

Pomimo postępu w 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/przerzutowego 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/przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka 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 niepogorszoną 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 lub przerzutowej.

**ANALIZA
WPŁYWU
NA BUDŻET PŁATNIKA**



1 Cel analizy

Celem analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego (GC/GEJ) u osób dorosłych, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 , w warunkach systemu ochrony zdrowia w Polsce.

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

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

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

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

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

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

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

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

2.1 Porównywane scenariusze

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

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

- chemioterapii zawierającej pochodne fluoropirymidyny i platyny (w całym zakresie wnioskowanych wskazań) – refundacja w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (zał. do MZ 17/06/2025),

- niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (w subpopulacji z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 5) – refundacja w ramach programu lekowego B.58 (zał. do MZ 17/06/2025).

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

2.2 Technologia wnioskowana

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

W analizie podstawowej uwzględniono schematy PEMBRO+CHT stosowane w badaniu rejestracyjnym *KEYNOTE-859*, tj.

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

Udziały poszczególnych schematów chemioterapii w wariancie podstawowym przyjęto na podstawie danych z badania *KEYNOTE-859* (dane dotyczące subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej [CPS ≥ 1]), dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem), odpowiednio: 14,6% chorych stosujących FP oraz 85,4% stosujących schemat CAPOX; zob. Tabela 1.

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

Schemat leczenia	% pacjentów	Źródło
PEMBRO (200 mg co 3 tyg.) + FP	14,6%	<i>KEYNOTE-859</i> , podgrupa CPS ≥ 1
PEMBRO (200 mg co 3 tyg.) + CAPOX	85,4%	

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

Tabela 2. Dawkowanie leków stosowanych w ramach technologii wnioskowanej (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 jednakowego schematu chemioterapii (FP lub CAPOX) u wszystkich leczonych.

2.3 Technologie opcjonalne

W warunkach polskich finansowaniem w zakresie wnioskowanych wskazań refundacyjnych 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 stanowi technologię opcjonalną wobec wnioskowanej technologii w całej populacji docelowej.

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 szerszym zakresem wartości CPS dla pembrolizumabu) bardzo zbliżone dla obu immunoterapii, schemat NIVO+CHT należy traktować jako główną technologię opcjonalną, która będzie zastępowana 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*); uwzględnione schematy są zgodne ze stosowanymi w programie lekowym B.58. Dawkowanie 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 technologii opcjonalnych (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
	Kapcytabina	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
	Kapcytabina	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 wariantach podstawowych 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 technologii opcjonalnych (wariant podstawowy).

Schemat leczenia	Schemat CHT	% pacjentów	Źródło
CHT	FP	14,4%	<i>KEYNOTE-859</i> , podgrupa CPS ≥1
	CAPOX	85,6%	
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.

2.4 Perspektywa analizy

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych w analizie wpływu na budżet w sytuacji, w której nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego (*AOTMiT 2016*). Ze względu na pomijalny udział wydatków świadczeniobiorców w łącznych kosztach leczenia, w szczególności pełne finansowanie ze środków budżetowych technologii wnioskowanej (w zakresie programu lekowego) i technologii opcjonalnych (w zakresie programu lekowego lub chemioterapii), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

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

2.5 Horyzont czasowy

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

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

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

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

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

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

- „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18 – C20)”, w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego pacjentów z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);
- „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w zakresie wskazań:
 - Leczenie uzupełniające niedrobnokomórkowego raka płuca pembrolizumabem w monoterapii, po radykalnym leczeniu chirurgicznym,
 - leczenie 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 linii 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:

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

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

Wnioskowane warunki refundacji leku KEYTRUDA podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 6. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku KEYTRUDA.

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

1) wnioskowana cena zbytu netto;

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

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

- 4) cena hurtowa powiększona o podatek VAT (8%);
5) według CZN oraz PDD (9,524 mg/d, tj. 200 mg co 21 dni / 400 mg co 42 dni).

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

4 Liczebność populacji

4.1 Oszacowanie liczebności wnioskowanej populacji docelowej

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

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

Wnioskowany program lekowy obejmuje zastosowanie leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny u dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 jako I linii leczenia choroby zaawansowanej. Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).

Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) histologiczne rozpoznanie gruczolaka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
- 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (*combined positive score*) ≥ 1 ;
- 4) 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.

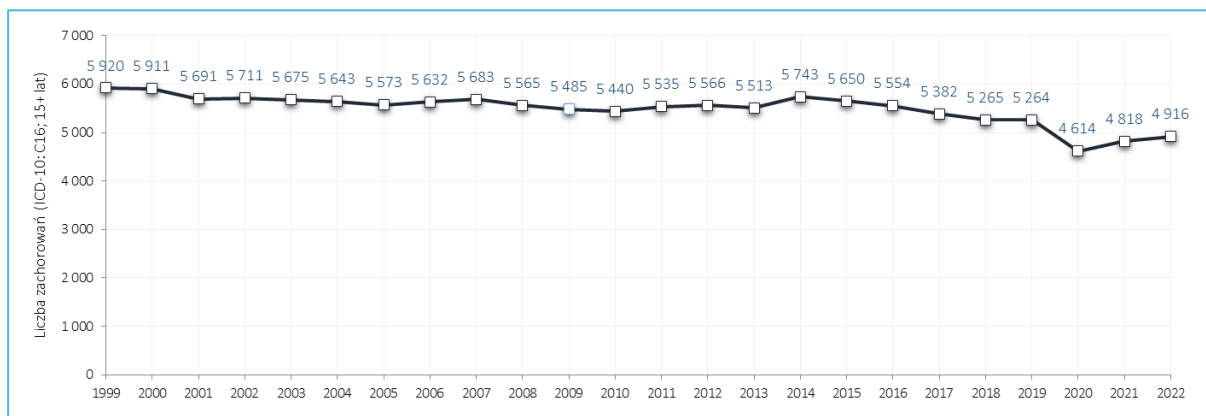
Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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

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

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

Wykres 1. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) w latach 1919-2022 u osób dorosłych (powyżej 15 r.ż.) w Polsce, wg raportów KRN (KRN 2025).



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Odsetek pacjentów z rakiem gruczołowym

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

Odsetek pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego

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

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

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

Badanie	Kraj	Zakres czasowy	Odsetek otrzymujących 1L
Le 2020	USA	2011-2018	75,3% (łącznie), w tym:
			82,4% (podgrupa z potwierdzeniem raka HER2-dodatniego)
			80,6% (podgrupa z potwierdzeniem raka HER2-ujemnego)
Shankaran 2021	USA	2011-2018	75,5%

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

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

Potwierdzenie braku nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2

Dane odnalezione w literaturze, pochodzące z przeglądów systematycznych z metaanalizą oraz dużych badań przesiewowych, wskazują na częstość występowania HER2-ujemnego GC/GEJ w zakresie ok. 75-85% (zob. Tabela 11). Zakres ten jest spójny w raportowanym w licznych pracach poglądowych (*Fong 2022*, *Nishimuri 2024*, *Scheck 2024*).

Tabela 11. Odsetek pacjentów z HER2-ujemnym GC/GEJ.

Badanie	Wartość	Źródło
<i>Chua 2012</i>	82,0% (= 100% - 18,0% z rakiem HER2-dodatnim)	Przegląd systematyczny (mediana z 41 badań)
<i>Van Cutsem 2015</i>	76,4% (= 100% - 23,6% z rakiem HER2-dodatnim)	badanie <i>ToGA</i> - dane dla Europy
<i>Kim 2018</i>	84,9% (= 100% - 15,1% z rakiem HER2-dodatnim)	badanie HER-EAGLE - dla Europy
<i>Lei 2017</i>	80,9% (= 100% - 19,1% z rakiem HER2-dodatnim) – globalnie	metaanaliza 41 badań (globalnie)
	83,1% (= 100% - 16,9% z rakiem HER2-dodatnim) – Europa	metaanaliza 7 badań (Europa)

W wariancie podstawowym analizy przyjęto odsetek chorych z rakiem HER2-ujemnym na poziomie 82%, zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego *Chua 2012*. W ramach analizy wrażliwości testowano wartości w zakresie 76,4% (*Van Cutsem 2015*) i 84,9% (*Kim 2018*).

Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ECOG 0-1

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

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

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

Potwierdzenie ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1 oraz rozkład występowania ekspresji CPS ≥ 1 do <5 i CPS ≥ 5

Dane dotyczące częstości występowania ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1 w populacji chorych z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym GC/GEJ, odnaleziono w badaniach rejestracyjnych dla pembrolizumabu (*KEYNOTE-859*) oraz niwolumabu (*CheckMate 649*) – odsetek pacjentów z potwierdzeniem ekspresji PD-L1 CPS ≥ 1 był zbliżony w obu badaniach (78,2% w *KEYNOTE-859* i 82,0% w *CheckMate 649*) – w wariancie podstawowym przyjęto odsetek z CPS ≥ 1 dla połączonej kohorty obu badań (80,1% zob. Tabela 12).

Tabela 12. Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 i CPS ≥ 5 w badaniach rejestracyjnych dla PEMBRO (*KEYNOTE-859*) i NIVO (*CheckMate 649*).

Badanie	% pacjentów z CPS ≥ 1 (n / N)	% pacjentów z CPS ≥ 5 (n / N)	% z CPS ≥ 5 wśród pacjentów z CPS ≥ 1 (n / N)
<i>KEYNOTE-859</i>	78,2% (1 235 / 1 579)	48,6% (767 / 1 579)	62,1% (767 / 1 235)
<i>CheckMate 649</i>	82,0% (1 296 / 1 581)	60,4% (955 / 1 581)	73,7% (955 / 1 296)
Łącznie (<i>KEYNOTE-859</i> + <i>CheckMate 649</i>)	80,1% (2 531 / 3 160)	54,5% (1 722 / 3 160)	68,0% (1 722 / 2 531)

Ze względu na fakt, że wskazania refundacyjne technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w rozważanej populacji docelowej różnią się w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 (niwolumab jest refundowany w programie B.58 wyłącznie u chorych z CPS ≥ 5), na potrzeby oszacowania struktury rynku w porównywanych scenariuszach, populację docelową podzielono na podgrupy:

- CPS od ≥ 1 do <5 (możliwość zastosowania CHT, brak refundacji NIVO+CHT),
- CPS ≥ 5 (możliwość zastosowania zarówno NIVO+CHT jak i CHT),

przyjmując – analogicznie jak dla populacji CPS ≥ 5 – uśredniony z badań rejestracyjnych KEYNOTE-859 i 82,0% w CheckMate 649 odsetek chorych z potwierdzoną ekspresją CPS ≥ 5 , tj. 54,5% (zob. Tabela 12). Oznacza to, w łącznym zakresie wnioskowanych wskazań dla produktu KEYTRUDA, 68% (795 chorych rocznie) stanowi subpopulacja CPS ≥ 5 , w której aktualnie w programie B.58 refundowany jest niwolumab (CPS ≥ 5), a 32% (374 chorych) – subpopulacja bez wskazań do zastosowania niwolumabu (CPS ≥ 1 i < 5).

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

Podsumowanie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej

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

Tabela 13. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.

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

Kryterium	Odsetek	Liczebność (2025)	Źródło
subpopulacja CPS ≥ 5 (wspólna z NIVO)	68,0%	795	Średnia z KEYNOTE-859 i CheckMate 649 (Rha 2023, Janjigian 2021)
subpopulacja CPS ≥ 1 i < 5 (rozłączna z NIVO)	32,0%	374	

Łączna liczebność populacji docelowej (potencjał rynkowy leku KEYTRUDA w rozważanym wskazaniu) wynosi **1 169** osób w 2025 roku. Roczną liczebność populacji w horyzoncie pierwszych dwóch lat analizy wpływu na budżet, łącznie oraz w podziale na wskazania wspólne i rozszerzone względem niwolumabu, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Prognoza liczebności populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu analizy.

	Rok 1 (07.2026-06.2027)	Rok 2 (07.2027-06.2028)
Liczebność populacji docelowej dla PEMBRO+CHT, w tym:	1 169	1 169
subpopulacja CPS ≥ 5 (wspólna z NIVO)	795	795
subpopulacja CPS ≥ 1 i < 5 (rozłączna z NIVO)	374	374

Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi **1 169** pacjentów rocznie w dwóch latach horyzontu analizy, z czego 68% (795 pacjentów) stanowią wskazania wspólne ze obecnymi wskazaniami refundacyjnymi niwolumabu, a 32% (374 pacjentów) – wskazania, w których immunoterapia nie jest obecnie refundowana.

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

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

- „B.4. Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10:C18-C20)”, od 1. marca 2023 r.
- „B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, od 1. maja 2018 r.
- „B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, od 1. lipca 2023 r.
- „B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”, od 1. września 2023 r.
- „B.52. Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”, od 1. września 2022 r.
- „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, od 1. marca 2023 r.

- „B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, od 1. lipca 2016 r.
- „B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)”, od 1. lipca 2025 r.
- „B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”, od 1. października 2024 r.
- „B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”, od 1. kwietnia 2024 r.

Najnowsze dane dotyczące liczby chorych którzy otrzymali substancję czynną pembrolizumab w ramach programów lekowych pochodzą z załączników do Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r., i obejmują pełny okres 2024 r. (UR NFZ 6/2025/IV). Refundację pembrolizumabu w ramach programu B.141.FM wprowadzono w 2025 r., zatem nie jest on uwzględniony w dostępnych statystykach NFZ (zob. Tabela 15).

Tabela 15. Liczba chorych aktualnie leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych (UR NFZ 6/2025/IV).

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

* liczba osób o niepowtarzalnych numerach PESEL.

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

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

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

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

- w leczeniu czerniaka:
 - w monoterapii w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem,
 - w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji;
- w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca:
 - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych,
 - w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny,
 - w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
 - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej,
 - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych,
 - w monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej

z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii;

- w leczeniu złośliwego międzybłoniaka opłucnej:
 - w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych;
- w leczeniu klasycznego chłoniaka Hodgkina:
 - w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia;
- w leczeniu raka urotelialnego:
 - w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami,
 - w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny,
 - w monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ;
- w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi:
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ,
 - w monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu;
- w leczeniu raka nerkowokomórkowego:
 - w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,

- w skojarzeniu z lenwatinibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych,
 - w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych;
- w leczeniu nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania:
 - w monoterapii osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:
 - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami,
 - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny;
 - w monoterapii w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
 - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii,
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii;
- w leczeniu raka przełyku:
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 ;
- w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi:
 - w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie,

- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami;
- w leczeniu raka endometrium:
 - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego
 - w skojarzeniu z lenwatinibem w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
- w leczeniu raka szyjki macicy:
 - w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia,
 - w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
- w leczeniu gruczolakeraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego:
 - w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakeraka żołądka lub gruczolakeraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
 - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakeraka żołądka lub gruczolakeraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
- w leczeniu raka dróg żółciowych:

- o w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, zaczerpnięto z poprzedniego wniosku refundacyjnego produktu KEYTRUDA z 2025 r. (*BIA KEYTRUDA 2025a*), a dla nowo zarejestrowanych wskazań nie ujętych w ww. raporcie wykorzystano oszacowania ekspertów AOTMiT przedstawione w ramach analiz weryfikacyjnych (*AWA KEYTRUDA 2025a*, *AWA KEYTRUDA 2025*, *AWA Opdivo 2022*). Liczebność populacji w zakresie wskazań zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego oparto na oszacowaniach własnych (Rozdział 4.1 dla wskazania leczenia raka HER2-ujemnego oraz *BIA KEYTRUDA 2025b* dla wskazania leczenia raka HER2-dodatniego). Zbiorcze zestawienie liczebności populacji dla wszystkich aktualnie zarejestrowanych wskazań dla produktu KEYTRUDA przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy KEYTRUDA.

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

Wskazanie	Liczebność populacji (2025)	Źródło
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których nie stosowano uprzednio leczenia systemowego choroby zaawansowanej	1 909	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny	276	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	272	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnym, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	258	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu	76	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym	1 218	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z leczonym adjuwantowo rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	1 489	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR, z przerzutami	650	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR nieoperacyjnym lub z przerzutami, po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny	650	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych z MSI-H lub dMMR, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii	391	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	76	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium TNBC, u których ryzyko nawrotu jest wysokie – leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowane w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym	2 563	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z miejscowo nawrotowego TNBC nieoperacyjnego lub z przerzutami, których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami	66	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z pierwotnym zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej	370	Opinia ekspercka (AWA KEYTRUDA 2025)
Dorośle pacjentki z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii	569	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośle pacjentki z miejscowo zaawansowanym rakiem szyjki macicy w stopniu III- IVA według klasyfikacji FIGO 2014, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia	1 130	Opinia ekspercka (AWA KEYTRUDA 2025a)

Wskazanie	Liczebność populacji (2025)	Źródło
Dorośle pacjentki z przetrwałym, nawrotowym lub z przerzutami rakiem szyjki macicy, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	1 600	BIA KEYTRUDA 2025a
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-dodatnim gruczolakiem żołądka lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	273	Oszacowanie własne (BIA KEYTRUDA 2025b)
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami HER2-ujemnym gruczolakiem żołądka lub gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	1 169	Oszacowanie własne (zob. Rozdział 4.1)
Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych, uprzednio nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej	618	BIA KEYTRUDA 2025a
łącznie	40 105	Suma powyższych

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

5 Założenia dotyczące udziałów rynkowych w porównywanych scenariuszach

W rozdziale przedstawiono założenia dotyczące prognozowanych udziałów rynkowych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych w leczeniu chorych na HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 , przyjęte odpowiednio w scenariuszach: istniejącym (Rozdział 5.1) i nowym (Rozdział 5.2).

5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący (aktualny), będący przedłużeniem obecnej praktyki klinicznej w rozważanym wskazaniu, zakłada brak refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie ze stanem aktualnym założono, że w scenariuszu istniejącym pacjenci z rozważanej populacji mogą otrzymywać:

- chemioterapię opartą na pochodnych fluoropirymidyny i platyny (CHT) – w całym zakresie wnioskowanych wskazań (ekspresja PD-L1 CPS ≥ 1),
- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny i platyny (NIVO+CHT) – w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .

Aktualny podział rynku między NIVO+CHT i CHT ustalono przy następujących założeniach:

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

- Wykorzystując przedstawiony w Rozdziale 4.1 rozkład populacji docelowej wg kategorii CPS:
 - CPS od ≥ 1 do < 5 (możliwość zastosowania CHT, brak refundacji NIVO+CHT) – 32% populacji docelowej,
 - CPS ≥ 5 (możliwość zastosowania zarówno NIVO+CHT jak i CHT) - 68% populacji docelowej,

przyjęto, że w subpopulacji CPS od ≥ 1 do < 5 u wszystkich pacjentów jest stosowana CHT, co wynika z braku refundacji niwolumabu u chorych z ekspresją CPS < 5 , natomiast w subpopulacji CPS ≥ 5 stosowane są NIVO+CHT lub CHT.

- Prognozę tempa penetracji rynku przez niwolumab (Opdivo) we wskazaniu pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 wykonano na podstawie:
 - danych otrzymanych od NFZ w ramach wniosku o udostępnienie informacji publicznej (znak sprawy NFZ-DGL.0143.81.2025, 2025.296251.ANDY), dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C16 włączanych miesięcznie do programu B.58 z zastosowaniem substancji czynnej *Nivolumabum* (kod substancji czynnej: 5.08.09.0000109) w okresie od początku refundacji do końca 2024 roku (zob. Tabela 44),
 - oszacowania liczebności populacji (maksymalnego potencjału epidemiologicznego) dla niwolumabu we wskazaniu pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , przeprowadzonego analogicznie jak oszacowanie liczebności dla wnioskowanej technologii (por. Tabela 13 i Tabela 43).

Wykorzystując uśrednioną prognozę liniową i logarytmiczną oszacowano poziom przejmowania rynku przez niwolumab we wskazaniu pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , wynoszący kolejno 79% i 83% w dwóch latach horyzontu analizy wpływu na budżet; szczegółowe oszacowanie zamieszczono w załączniku 16.2.

Strukturę rynku w scenariuszu istniejącym, prognozowaną na podstawie powyższych założeń, przedstawia Tabela 17.

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

Strategia leczenia	Subpopulacja CPS ≥ 1 do < 5		Subpopulacja CPS ≥ 5		Populacja łączna (CPS ≥ 1)	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Udział w liczbie pacjentów						
PEMBRO+CHT	0%	0%	0%	0%	0%	0%
NIVO+CHT	0%	0%	79%	83%	54%	56%
CHT	100%	100%	21%	17%	46%	44%
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów						
PEMBRO+CHT	0	0	0	0	0	0
NIVO+CHT	0	0	630	658	630	658
CHT	374	374	165	137	539	510
Razem	374	374	795	795	1 169	1 169

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

5.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy przedstawia sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną opinię o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego KEYTRUDA w leczeniu pierwszej linii chorych na HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego KEYTRUDA spowoduje zastępowanie technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych we wnioskowanym wskazaniu (NIVO+CHT; CHT).

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto następujące założenia dotyczące rozpowszechnienia wnioskowanej technologii w pierwszych dwóch latach po objęciu refundacją:

- w związku z porównywalną skutecznością (wykazaną w AKL KEYTRUDA 2025) oraz zbliżonymi kosztami (AE KEYTRUDA 2025) immunoterapii pembrolizumabem i niwolumabem, w horyzoncie dwóch lat KEYTRUDA przejmie [] rynku leku Opdivo ([] w Roku 1) w podgrupie chorych z HER2-ujemnym GC/GEJ, kwalifikujących się do leczenia niwolumabem w programie B.58 (tj. CPS ≥ 5).
- jednocześnie, wprowadzenie refundacji pembrolizumabu nie wpłynie na liczbę stosujących immunoterapię w subpopulacji CPS ≥ 5 , gdyż w tym wskazaniu od kilku lat dostępna jest alternatywna immunoterapia o zbliżonej skuteczności (NIVO+CHT). Prognozowany dla podgrupy z

ekspresją CPS ≥ 5 wzrost udziałów rynkowych niwolumabu w scenariuszu istniejącym (por. Rozdział 5.1) odnosi się zatem także do łącznego rynku immunoterapii (pembrolizumabu i niwolumabu) w scenariuszu nowym. Tym samym, NIVO+CHT stanowi jedyną technologię opcjonalną, która będzie zastępowana przez PEMBRO+CHT we wskazaniu CPS ≥ 5 .

- w związku z wyższą skutecznością PEMBRO+CHT względem standardowej chemioterapii, wykazaną w badaniu rejestracyjnym *KEYNOTE-859*, oraz silną potrzebą kliniczną wynikającą z braku kwalifikacji do programu leczenia niwolumabem chorych z ekspresją CPS w zakresie od ≥ 1 do < 5 , KEYTRUDA przejmie w horyzoncie pierwszych dwóch lat refundacji kolejno [REDACTED] (Rok 1) i [REDACTED] (Rok 2) rynku standardowej chemioterapii w tej podgrupie chorych. Udziały te przyjęto na podstawie prognozy tempa penetracji rynku przez niwolumab (Opdivo) we wskazaniu pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , omówionej szczegółowo w Rozdziale 5.1 i w załączniku 16.2 (zob. Tabela 45). W wariancie podstawowym analizy założono, że w pierwszych dwóch latach refundacji pembrolizumab osiągnie udział prognozowany dla niwolumabu w 3-4 roku refundacji produktu Opdivo (tj. [REDACTED] i [REDACTED]), uznając, że szybsze tempo penetracji jest realistyczne nie tylko ze względu na wspomnianą niezaspokojoną potrzebę kliniczną w tej podgrupie, lecz także na większe doświadczenie ośrodków realizujących program lekowy B.58 w stosowaniu immunoterapii w stosunku do stanu przed objęciem refundacją niwolumabu. Przyjęte założenie należy także uznać za konserwatywne z punktu widzenia inkrementalnego wpływu na budżet związanego z objęciem refundacją wnioskowanej technologii.

Strukturę rynku w scenariuszu nowym, prognozowaną na podstawie powyższych założeń, przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

Strategia leczenia	Subpopulacja CPS ≥ 1 do <5		Subpopulacja CPS ≥ 5		Populacja łączna (CPS ≥ 1)	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Udział w liczbie pacjentów						
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów						
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■
Razem	374	374	795	795	1 169	1 169

Zgodnie z przyjętymi w wariantcie podstawowym udziałami PEMBRO, prognozowana liczba pacjentów włączanych rocznie na immunoterapię pembrolizumabem, wyniesie kolejno ■ (Rok 1) i ■ (Rok 2) w pierwszych dwóch latach po objęciu refundacją we wnioskowanym wskazaniu, z czego:

- liczba pacjentów przejmowanych od NIVO+CHT wynosi ■ (Rok 1) i ■ (Rok 2), co stanowi ■ leczonych PEMBRO w horyzoncie dwuletnim,
- liczba pacjentów przejmowanych od CHT wynosi ■ (Rok 1) i ■ (Rok 2), co stanowi ■ leczonych PEMBRO w horyzoncie dwuletnim.

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

6 Założenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego

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

- podstawowym (najbardziej prawdopodobnym);

- minimalnym;
- maksymalnym.

Założenia wariantu podstawowego omówiono w poprzednich rozdziałach analizy. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego zestawiono w poniższej tabeli (zob. Tabela 19).

Tabela 19. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.

Wariant	Parametr	Wartość	Uzasadnienie
Minimalny	Poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez PEMBRO w scenariuszu nowym	Zastępowanie CHT (CPS ≥ 1 do <5): ■ (Rok 1), ■ (Rok 2)	Założenie własne ($\pm 20\%$ oszacowania podstawowego). W wariantach skrajnych wzięto pod uwagę, że rzeczywisty poziom penetracji rynku przez wnioskowaną technologię może różnić się od prognozowanej. Wynika to z obserwowanego w przeszłości dużego wpływu wielu czynników na liczbę pacjentów leczonych w programie.
		Zastępowanie NIVO+CHT (CPS ≥ 5): ■ (Rok 1), ■ (Rok 2)	
Maksymalny	Poziom zastępowania technologii opcjonalnych przez PEMBRO w scenariuszu nowym	Zastępowanie CHT (CPS ≥ 1 do <5): ■ (Rok 1), ■ (Rok 2)	
		Zastępowanie NIVO+CHT (CPS ≥ 5): ■ (Rok 1), ■ (Rok 2)	

Pozostałe założenia i wartości parametrów w wariantach: minimalnym i maksymalnym są zgodne z opisanymi dla wariantu podstawowego. Zestawienie liczebności populacji leczonej pembrolizumabem w wariantach skrajnych zamieszczono w kolejnych tabelach (wariant minimalny – Tabela 20, wariant maksymalny – Tabela 21).

Tabela 20. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym w wariantcie minimalnym.

Strategia leczenia	Subpopulacja CPS ≥ 1 do <5		Subpopulacja CPS ≥ 5		Populacja łączna (CPS ≥ 1)	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Udział w liczbie pacjentów						
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów						
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■
Razem	374	374	795	795	1 169	1 169

Tabela 21. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym w wariancie maksymalnym.

Strategia leczenia	Subpopulacja CPS ≥ 1 do < 5		Subpopulacja CPS ≥ 5		Populacja łączna (CPS ≥ 1)	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Udział w liczbie pacjentów						
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów						
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■
Razem	374	374	795	795	1 169	1 169

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

7 Analiza kosztów

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia skorzystano z oszacowań tygodniowych kosztów technologii wnioskowanej (PEMBRO+CHT) i technologii opcjonalnych (CHT i NIVO+CHT) w modelu farmako-ekonomicznym wykorzystanym w analizie ekonomicznej dla populacji z ekspresją CPS ≥ 1 . Koszty tygodniowe przeliczono następnie na cykle miesięczne analizy wpływu na budżet, uzyskując wektory kosztów obu strategii w poszczególnych miesiącach od inicjacji terapii. Szczegóły dostępne są w arkuszu kalkulacyjnym AE i BIA, będącym załącznikiem do niniejszego wniosku.

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

schemat zastosowano dla pozostałych cykli obliczeniowych. Prognozowane roczne wydatki płatnika publicznego stanowiły sumę wydatków z 12 miesięcy składających się na dany rok refundacji wnioskowanej technologii.

Kosztów nie poddano dyskontowaniu, zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

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

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

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

Tabela 22. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
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)
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

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

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia	Zestawienie tabelaryczne (zob. AE KEYTRUDA 2025)	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 lub połączenia żołądkowo-przełykowego 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 CHT: 3 052,04 zł	statystyki.nfz.gov.pl Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024 Częstości zdarzeń: badanie KEYNOTE-859 (PEMBRO+CHT i CHT), CheckMate 649 (NIVO+CHT)

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty dalszego leczenia systemowego		Ceny leków: DGL 27/08/2025, platforma-zakupowa.pl
	PEMBRO+CHT: 72 717,41 zł	Wartość punktowa świadczeń: Zał. 1-2 do NFZ 72/2025/DGL, Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL
	CHT: 77 239,54 zł	
	NIVO+CHT: 72 717,41 zł	Cena punktu: AOTMiT WT.543.5.2024 Rozkład dalszej linii leczenia: KEYNOTE-859 (PEMBRO+CHT i CHT), dla NIVO+CHT założono jak dla PEMBRO+CHT
Koszt opieki terminalnej	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2025, UR NFZ 5/2024/IV
Krzywa czasu leczenia		
Krzywa ToT dla PEMBRO	Model parametryczny (uogólniony gamma)	Krzywa parametryczna najlepiej dopasowana do danych z KEYNOTE-859 (zob. AE KEYTRUDA 2025)
Krzywa ToT dla NIVO	HR = 1 względem PEMBRO	założono jak dla PEMBRO+CHT (brak różnic w efektywności klinicznej)
Krzywa ToT dla CHT	Modele parametryczne (różne w zależności od schematu CHT i substancji czynnej, szczegóły w AE KEYTRUDA 2025)	Krzywe parametryczne najlepiej dopasowane do danych z KEYNOTE-859 (zob. AE KEYTRUDA 2025)

Szczegółowy opis analizy kosztów przedstawiono w dokumencie AE KEYTRUDA 2025.

8 Podsumowanie danych wejściowych modelu (wariant podstawowy)

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

Tabela 23. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry dotyczące liczebności populacji i struktury rynkowej		
Roczna liczebność populacji docelowej	Rok 1: 1 169 pacjentów Rok 2: 1 169 pacjentów	Na podstawie dostępnej epidemiologii i literatury (zob. Rozdział 4.1)
Udział rynkowy technologii opcjonalnych – Scenariusz istniejący	PEMBRO+CHT: 0% (Rok 1), 0% (Rok 2) NIVO+CHT: 54% (Rok 1), 56% (Rok 2) CHT: 46% (Rok 1), 44% (Rok 2)	Zgodnie ze stanem aktualnym, w oparciu o: rozkład populacji wg CPS (≥ 1 do < 5 i ≥ 5) na podstawie KEYNOTE-859 i CheckMate649) prognozę tempa penetracji rynku przez NIVO w populacji CPS ≥ 5 , na podstawie historycznych danych NFZ dotyczących liczby leczonych NIVO z rozpoznaniem ICD-10: C16 w programie B.58
Udział rynkowy technologii opcjonalnych – Scenariusz nowy	PEMBRO+CHT: ■ (Rok 1), ■ (Rok 2) NIVO+CHT: ■ (Rok 1), ■ (Rok 2) CHT: ■ Rok 1, ■ (Rok 2)	Prognoza zastępowania przez PEMBRO+CHT: NIVO+CHT - założenie własne (podział rynku po 50% docelowo w drugim roku), uzasadnione zbliżoną skutecznością i kosztami obu immunoterapii CHT: na podstawie historycznej penetracji rynku przez niwolumab w zbliżonym wskazaniu (zob. Rozdział 5.2 i Załącznik 16.2)
Rozkład schematów leczenia (PEMBRO+CHT)	PEMBRO (Q3w)+FP: 14,6% PEMBRO (Q3w)+ CAPOX: 85,4%	Zgodnie z badaniem rejestracyjnym (KEYNOTE-859)
Rozkład schematów leczenia (NIVO+CHT)	NIVO(Q2w)+FOLFOX: 51% NIVO(Q3w)+CAPOX: 49%	Zgodnie z badaniem rejestracyjnym (CheckMate 649)
Rozkład schematów leczenia (CHT)	FP: 14,4% CAPOX: 85,6%	Zgodnie z badaniem rejestracyjnym dla leku KEYTRUDA (KEYNOTE-859)
Miesięczne tempo włączania pacjentów do leczenia	Równomierne w skali roku (1/12 rocznej liczebności w każdym miesiącu)	Założenie własne, uzasadnione bieżącym diagnozowaniem chorych
Parametry kosztowe		
Koszty jednostkowe leków oraz świadczeń wykorzystane w oszacowaniu kosztów całkowitych terapii	Zestawienie kosztów w kolejnych miesiącach przedstawiono w załączniku 16.1	Wartości wyznaczone z użyciem modelu analizy ekonomicznej (AE KEYTRUDA 2025).
Inne parametry		

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Długość horyzontu czasowego	2 lata (07.2026-06.2028)	Założenie własne (okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej, licząc od prognozowanej daty objęcia refundacją)
Długość cyklu modelu	1 miesiąc	Założenie własne

Szczegółowe parametry kosztowe przedstawiono w Rozdziale 7 (Tabela 22), natomiast wektory miesięcznych kosztów – w załączniku 16.1 (Tabela 40, Tabela 41, Tabela 42).

9 Założenia wariantów analizy wrażliwości

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

Tabela 24. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Numer i nazwa wariantu analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1: PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	Wszyscy pacjenci stosujący wnioskowaną technologię otrzymują schemat PEMBRO (400 mg Q6w)+CHT	Alternatywny schemat dawkowania PEMBRO zgodnie z <i>ChPL KEYTRUDA</i> i projektem programu lekowego
AW 2: rozkład CHT (ramiona PEMBRO+CHT i CHT): FP – 100%	Wszyscy pacjenci stosujący PEMBRO+CHT / CHT otrzymują CHT w schemacie FP	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu <i>KEYNOTE-859</i>
AW 3: rozkład CHT (ramiona PEMBRO+CHT i CHT): CAPOX – 100%	Wszyscy pacjenci stosujący PEMBRO+CHT / CHT otrzymują CHT w schemacie CAPOX	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu <i>KEYNOTE-859</i>
AW 4: rozkład CHT (ramię NIVO+CHT): FOLFOX – 100%	Wszyscy pacjenci stosujący NIVO+CHT otrzymują CHT w schemacie FOLFOX	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu <i>CheckMate 649</i>
AW 5: rozkład CHT (ramię NIVO+CHT): CAPOX – 100%	Wszyscy pacjenci stosujący NIVO+CHT otrzymują CHT w schemacie CAPOX	Opcjonalny schemat CHT opartej na pochodnych fluoropirymidyny i platyny, stosowany w badaniu <i>CheckMate 649</i>
AW 6: spadek liczby zachorowań na raka żołądka	4 820 (Rok 1); 4 798 (Rok 2)	Zachorowalność w 2022 r. + trend liniowy na podstawie danych KRN z lat 1999-2019
AW 7: wzrost liczby zachorowań na raka żołądka	5 269 (Rok 1); 5 346 (Rok 2)	Zachorowalność w 2022 r. + wzrost związany z prognozą starzenia się populacji w Polsce
AW 8: % z rakiem gruczołowym – min	90%	Dolna wartość z zakresu 90-95% (<i>CADTH 2024</i>)
AW 9: % z rakiem gruczołowym – max	95%	Górna wartość z zakresu 90-95% (<i>CADTH 2024</i>)
AW 10: % otrzymujący leczenie systemowe - min	49,8%	RWE w Niemczech (<i>Luna 2024</i>)

Numer i nazwa wariantu analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 11: % otrzymujący leczenie systemowe – max	82,4%	RWE w USA, populacja z potwierdzonym rakiem HER2-dodatnim (<i>Le 2020</i>)
AW 12: % z rakiem HER2-ujemnym – min	76,4%	Badanie <i>ToGA</i> , dane europejskie (<i>Van Cutsem 2015</i>)
AW 13: % z rakiem HER2-ujemnym – max	84,9%	Badanie <i>HER-EAGLE</i> , dane europejskie (<i>Kim 2018</i>)
AW 14: % z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 – min	78,2%	<i>KEYNOTE-859</i> (<i>Rha 2023</i>)
AW 15: % z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 – max	82,0%	<i>CheckMate 649</i> (<i>Janjigian 2021</i>)
AW 16: rozkład kategorii CPS ($\geq$ 1 do $<$ 5 i $\geq$ 5) – min	62,1%	<i>KEYNOTE-859</i> (<i>Rha 2023</i>)
AW 17: rozkład kategorii CPS ($\geq$ 1 do $<$ 5 i $\geq$ 5) – max	73,7%	<i>CheckMate 649</i> (<i>Janjigian 2021</i>)
AW 18: penetracja rynku CHT przez immuno – logarytmiczna	Logarytmiczny trend wzrostu	Alternatywna funkcja trendu dla historycznej liczby włączanych na NIVO w programie B.58 we wskazaniu 1L HER2-ujemnego GC/GEJ (CPS $\geq$ 5)
AW 19: penetracja rynku CHT przez immuno – liniowa	Liniowy trend wzrostu	Alternatywna funkcja trendu dla historycznej liczby włączanych na NIVO w programie B.58 we wskazaniu 1L HER2-ujemnego GC/GEJ (CPS $\geq$ 5)
AW 20: krzywa czasu leczenia PEMBRO/NIVO- model gamma	krzywa czasu leczenia immunoterapią – model gamma	Alternatywny model ToT o akceptowalnej jakości dopasowania (zob. <i>AE KEYTRUDA 2025</i>)
AW 21: krzywa czasu leczenia PEMBRO/NIVO- model wykładniczy	krzywa czasu leczenia immunoterapią – model wykładniczy	Alternatywny model ToT o akceptowalnej jakości dopasowania (zob. <i>AE KEYTRUDA 2025</i>)
AW 22: krzywa czasu leczenia PEMBRO//NIVO- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	krzywa czasu leczenia- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	Alternatywny model ToT, składany z estymatora KM i ekstrapolacji parametrycznej (zob. <i>AE KEYTRUDA 2025</i>)
AW 23: uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia 1 linii	Pominięcie kosztów ponoszonych po zakończeniu leczenia 1 linii (monitorowanie w stanie PFS po zakończeniu leczenia oraz w stanie progresji, kosztów dalszego leczenia systemowego i opieki terminalnej)	Ocena wpływu na budżet wyłącznie na etapie 1 linii leczenia

Wyniki AW przedstawiono w Rozdziale 11.4.

10 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowania aktualnych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów wchodzących w skład populacji docelowej dokonano na podstawie oszacowania populacji oraz metodyki modelu (w tym analizy kosztów), analogicznych do przedstawionych w ramach scenariusza istniejącego, po przyjęciu liczebności populacji docelowej prognozowanej na 2025 r., tj. 1 169 pacjentów, oraz udziałów niwolumabu prognozowanych na 2025 r. zgodnie z trendem przyjętym w wariancie podstawowym (61% w podgrupie CPS ≥ 5 ; zob. Rozdział 5.1). W poniższej tabeli przedstawiono aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Tabela 25. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.

Kategoria	Wydatki płatnika (2025 r.)
Leki, w tym:	43 330 540 zł
Pembrolizumab	0 zł
Niwolumab	41 729 256 zł
CHT	1 601 283 zł
Podanie leków	6 107 847 zł
Monitorowanie leczenia	2 663 500 zł
Koszty stanów (PFS)	33 077 zł
Koszty stanów (PD)	412 915 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	3 673 654 zł
2. linia leczenia	42 307 777 zł
Opieka terminalna	6 314 169 zł
Razem	104 843 479 zł

Wydatki ponoszone przez płatnika na leczenie pacjentów we wnioskowanym wskazaniu w 2025 roku oszacowano na kwotę około 105 mln zł. W związku z brakiem finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego KEYTRUDA wynoszą 0 zł.

11 Wyniki analizy wpływu na budżet

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

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

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

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

11.1 Wariant podstawowy

11.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

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

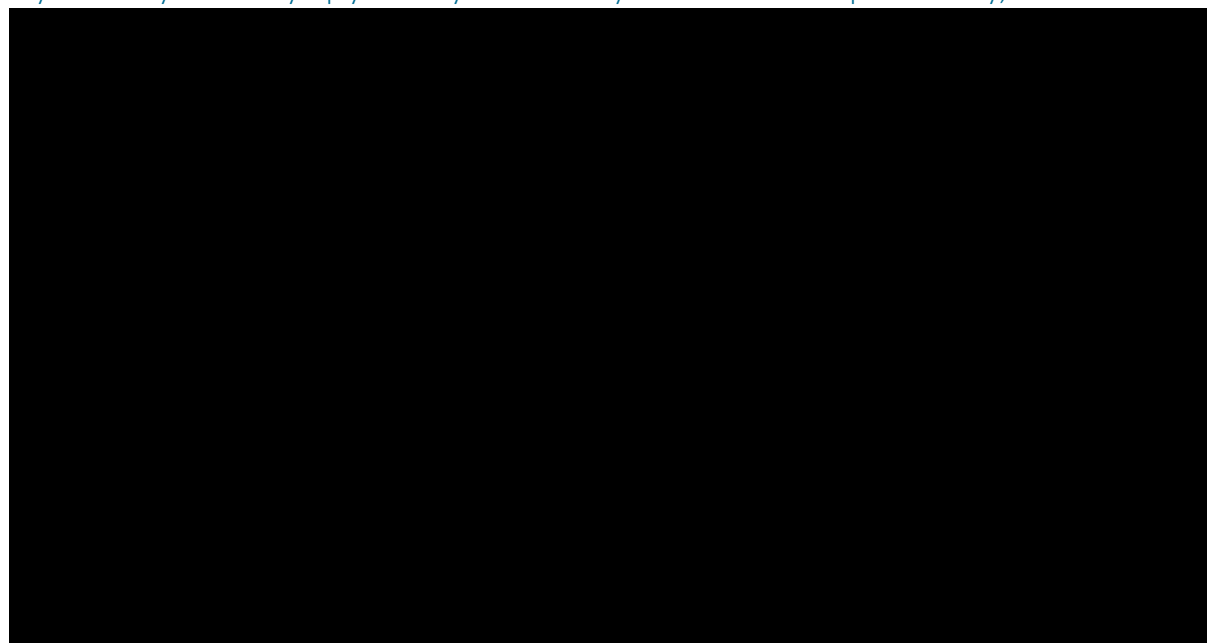
Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	116 521 071 zł	213 070 778 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	██████████	██████████
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	██████████	██████████

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

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

Wyniki analizy zaprezentowano również w formie graficznej (Wykres 2).

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.



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

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

Schemat	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy		
Razem		
Leki, w tym:		
Pembrolizumab		
Niwolumab	32 516 522 zł	54 551 259 zł
CHT	1 572 771 zł	2 332 999 zł
Podanie leków	6 772 882 zł	11 778 134 zł
Monitorowanie leczenia	2 925 523 zł	5 242 312 zł
Koszty stanów (PFS)	45 796 zł	93 966 zł
Koszty stanów (PD)	367 958 zł	1 363 621 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	3 738 953 zł	3 748 632 zł
2. linia leczenia	38 455 125 zł	69 109 296 zł
Opieka terminalna	5 996 345 zł	16 156 578 zł
Scenariusz istniejący		
Razem	116 521 071 zł	213 070 778 zł
Leki, w tym:	55 850 249 zł	102 812 133 zł
Pembrolizumab	0 zł	0 zł
Niwolumab	54 194 203 zł	100 359 213 zł
CHT	1 656 046 zł	2 452 920 zł
Podanie leków	6 643 361 zł	11 152 430 zł
Monitorowanie leczenia	2 757 214 zł	4 762 222 zł
Koszty stanów (PFS)	37 627 zł	84 085 zł
Koszty stanów (PD)	396 836 zł	1 429 642 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	3 705 437 zł	3 711 681 zł
2. linia leczenia	40 929 850 zł	72 341 007 zł
Opieka terminalna	6 200 497 zł	16 777 578 zł
Inkrementalne (nowy – istniejący)		
Razem		
Leki, w tym:		
Pembrolizumab		
Niwolumab	-21 677 681 zł	-45 807 954 zł

Schemat	Rok 1	Rok 2
CHT	-83 275 zł	-119 920 zł
Podanie leków	129 521 zł	625 704 zł
Monitorowanie leczenia	168 308 zł	480 090 zł
Koszty stanów (PFS)	8 170 zł	9 881 zł
Koszty stanów (PD)	-28 878 zł	-66 021 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	33 515 zł	36 952 zł
2. linia leczenia	-2 474 725 zł	-3 231 711 zł
Opieka terminalna	-204 152 zł	-621 000 zł

Koszty pembrolizumabu, stanowiące najważniejszą składową różnicą wydatków w porównywanych scenariuszach, są częściowo rekompensowane przez zmniejszenie wartości refundacji niwolumabu jak również koszty ponoszone po progresji choroby, w szczególności drugą linię leczenia systemowego.

11.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.

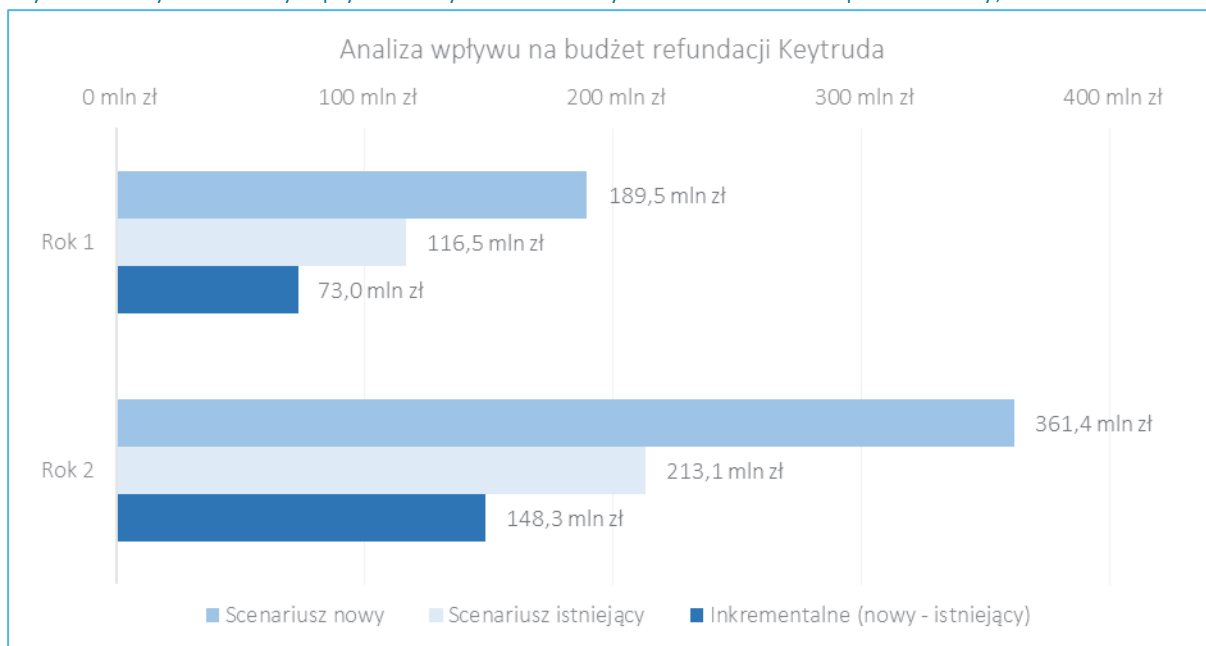
Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	189 518 510 zł	361 410 875 zł
Scenariusz istniejący	116 521 071 zł	213 070 778 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	72 997 439 zł	148 340 098 zł
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	97 126 635 zł	197 034 079 zł
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	97 126 635 zł	197 034 079 zł

W wariantcie bez uwzględnienia RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w scenariuszu nowym w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 73,0 mln zł oraz 148,3 mln zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi 97,1 mln zł (Rok 1) oraz 197,0 mln zł (Rok 2).

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

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



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

Tabela 29. Szczegółowa struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.

Schemat	Rok 1	Rok 2
Scenariusz nowy		
Razem	189 518 510 zł	361 410 875 zł
Leki, w tym:	131 215 928 zł	253 918 337 zł
Pembrolizumab	97 126 635 zł	197 034 079 zł
Niwolumab	32 516 522 zł	54 551 259 zł
CHT	1 572 771 zł	2 332 999 zł
Podanie leków	6 772 882 zł	11 778 134 zł
Monitorowanie leczenia	2 925 523 zł	5 242 312 zł
Koszty stanów (PFS)	45 796 zł	93 966 zł
Koszty stanów (PD)	367 958 zł	1 363 621 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	3 738 953 zł	3 748 632 zł

Schemat	Rok 1	Rok 2
2. linia leczenia	38 455 125 zł	69 109 296 zł
Opieka terminalna	5 996 345 zł	16 156 578 zł
Scenariusz istniejący		
Razem	116 521 071 zł	213 070 778 zł
Leki, w tym:	55 850 249 zł	102 812 133 zł
Pembrolizumab	0 zł	0 zł
Niwolumab	54 194 203 zł	100 359 213 zł
CHT	1 656 046 zł	2 452 920 zł
Podanie leków	6 643 361 zł	11 152 430 zł
Monitorowanie leczenia	2 757 214 zł	4 762 222 zł
Koszty stanów (PFS)	37 627 zł	84 085 zł
Koszty stanów (PD)	396 836 zł	1 429 642 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	3 705 437 zł	3 711 681 zł
2. linia leczenia	40 929 850 zł	72 341 007 zł
Opieka terminalna	6 200 497 zł	16 777 578 zł
Inkrementalne (nowy – istniejący)		
Razem	72 997 439 zł	148 340 098 zł
Leki, w tym:	75 365 679 zł	151 106 204 zł
Pembrolizumab	97 126 635 zł	197 034 079 zł
Niwolumab	-21 677 681 zł	-45 807 954 zł
CHT	-83 275 zł	-119 920 zł
Podanie leków	129 521 zł	625 704 zł
Monitorowanie leczenia	168 308 zł	480 090 zł
Koszty stanów (PFS)	8 170 zł	9 881 zł
Koszty stanów (PD)	-28 878 zł	-66 021 zł
Leczenie zdarzeń niepożądanych	33 515 zł	36 952 zł
2. linia leczenia	-2 474 725 zł	-3 231 711 zł
Opieka terminalna	-204 152 zł	-621 000 zł

Podobnie jak w wariancie z RSS, koszty immunoterapii stanowią główną składową różniącą wydatków w porównywanych scenariuszach.

11.1.3 Zużycie zasobów

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

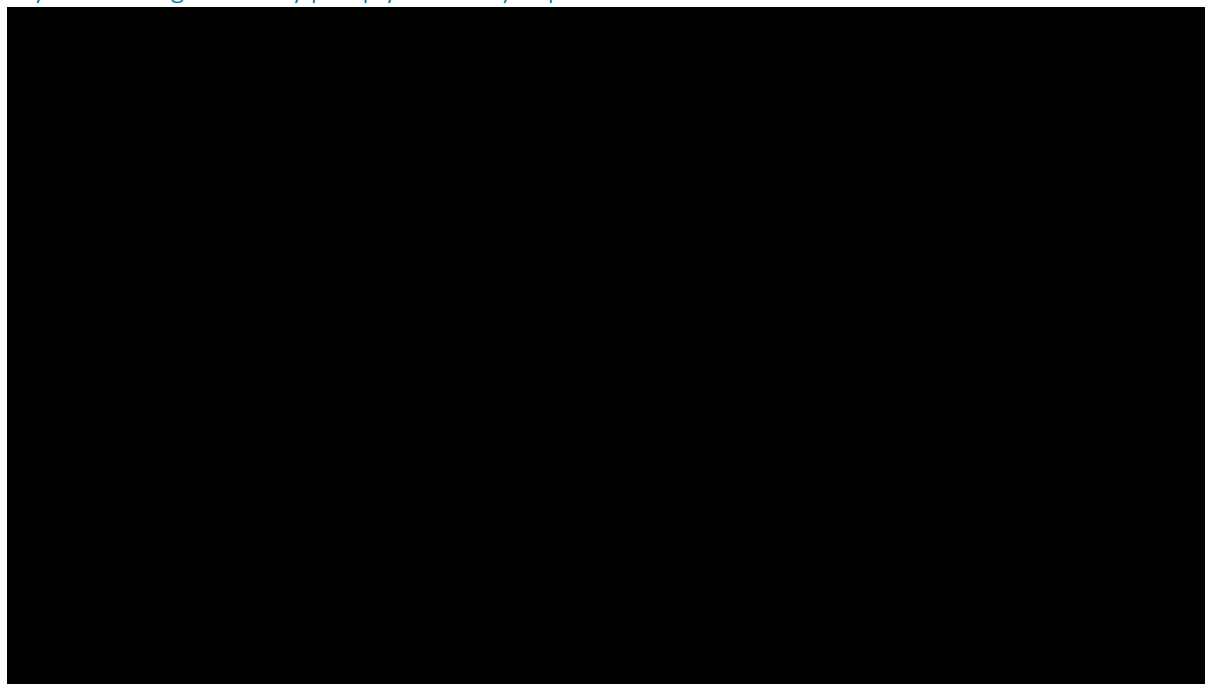
Tabela 30. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

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

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

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

Wykres 4. Prognozowany przepływ leczonych pembrolizumabem.



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

11.2 Wariant minimalny

11.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	116 521 071 zł	213 070 778 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

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

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

11.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	174 919 022 zł	331 742 856 zł
Scenariusz istniejący	116 521 071 zł	213 070 778 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	58 397 951 zł	118 672 078 zł
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	77 701 308 zł	157 627 263 zł
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	77 701 308 zł	157 627 263 zł

W wariantcie minimalnym bez uwzględnienia RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w scenariuszu nowym w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 58,4 mln zł oraz 118,7 mln zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi 77,7 mln zł (Rok 1) oraz 157,6 mln zł (Rok 2).

11.2.3 Zużycie zasobów

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

Tabela 33. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant minimalny).

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

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

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

11.3 Wariant maksymalny

11.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	116 521 071 zł	213 070 778 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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

11.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

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

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

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.

Kategoria	Rok 1	Rok 2
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	204 117 998 zł	391 078 895 zł
Scenariusz istniejący	116 521 071 zł	213 070 778 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	87 596 927 zł	178 008 117 zł
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu		
Scenariusz nowy	116 551 962 zł	236 440 894 zł
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)	116 551 962 zł	236 440 894 zł

W wariantcie maksymalnym bez uwzględnienia RSS, prognozowane wydatki płatnika publicznego wzrosną w scenariuszu nowym w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o 87,6 mln zł oraz 178,0 mln zł w pierwszych dwóch latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2028).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi 116,6 mln zł (Rok 1) oraz 236,4 mln zł (Rok 2).

11.3.3 Zużycie zasobów

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

Tabela 36. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

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

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

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

11.4 Wyniki analizy wrażliwości

11.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli (Tabela 37) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA.

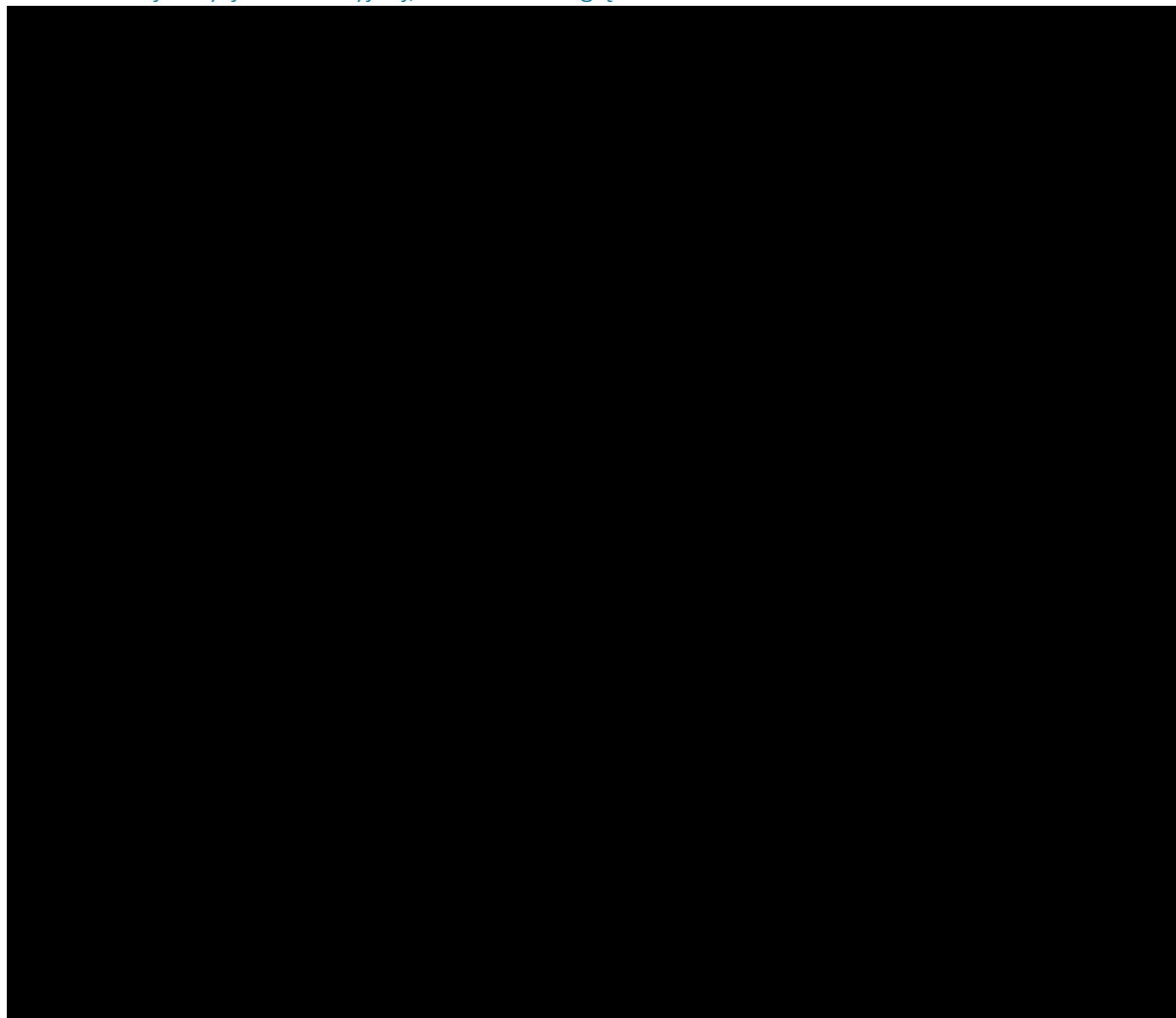
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 1: PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 2: rozkład CHT (ramiona PEMBRO+CHT i CHT): FP – 100%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 3: rozkład CHT (ramiona PEMBRO+CHT i CHT): CAPOX – 100%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 4: rozkład CHT (ramię NIVO+CHT): FOL-FOX – 100%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 5: rozkład CHT (ramię NIVO+CHT): CAPOX – 100%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 6: spadek liczby zachorowań na raka żołądka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 7: wzrost liczby zachorowań na raka żołądka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 8: % z rakiem gruczołowym – min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 9: % z rakiem gruczołowym – max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 10: % otrzymujący leczenie systemowe – min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 11: % otrzymujący leczenie systemowe – max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 12: % z rakiem HER2-ujemnym – min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 13: % z rakiem HER2-ujemnym – max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 14: % z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 – min	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 15: % z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 – max	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
AW 16: rozkład kategorii CPS (≥ 1 do <5 i ≥ 5) – min				
AW 17: rozkład kategorii CPS (≥ 1 do <5 i ≥ 5) – max				
AW 18: penetracja rynku CHT przez immuno– logarytmiczna				
AW 19: penetracja rynku CHT przez immuno– liniowa				
AW 20: krzywa czasu leczenia PEMBRO/NIVO- model gamma				
AW 21: krzywa czasu leczenia PEMBRO/NIVO- model wykładniczy				
AW 22: krzywa czasu leczenia PEMBRO//NIVO- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza				
AW 23: uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia 1 linii				

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

Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości: średnioroczny wpływ na budżet w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej; wariant z uwzględnieniem RSS.



Analiza wrażliwości (AW) potwierdziła stabilność prognozy inkrementalnego wpływu na budżet – w każdym wariancie AW wprowadzenie refundacji produktu KEYTRUDA wiązało się ze wzrostem kosztów z perspektywy płatnika, a zmiana średniorocznego wpływu na budżet względem wariantu podstawowego nie przekroczyła [REDACTED]. Największy wpływ na wyniki miały: rozkład kategorii CPS (≥ 1 do < 5 i ≥ 5) w populacji docelowej (średnioroczny wpływ na budżet w zakresie od [REDACTED] w AW 17 do [REDACTED] w AW 16) oraz prognoza tempa penetracji rynku CHT przez immunoterapię (średnioroczny wpływ na budżet w zakresie od [REDACTED] w AW 18 do [REDACTED] w AW 19). Modyfikacja wskaźników epidemiologicznych miała nieznaczny wpływ na inkrementalne wydatki, gdyż jednocześnie ze zmianą liczebności populacji docelowej zmieniały się prognozy udziałów rynkowych immunoterapii, przez co liczba leczonych pembrolizumabem utrzymywała się na poziomie zbliżonym do wariantu podstawowego.

11.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli (Tabela 38) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu KEYTRUDA.

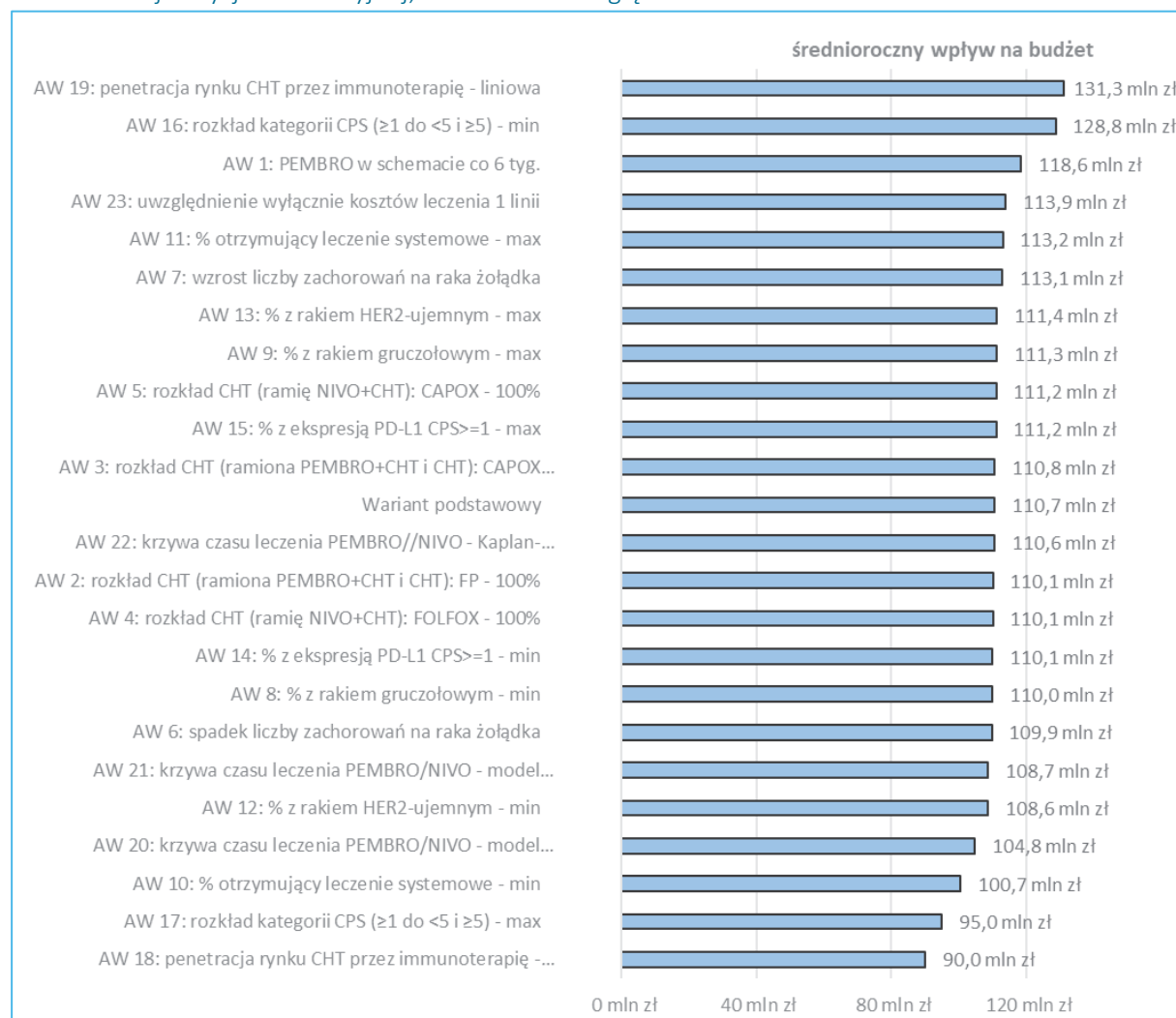
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

Wariant analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Wariant podstawowy	72 997 439 zł	148 340 098 zł	97 126 635 zł	197 034 079 zł
AW 1: PEMBRO w schemacie co 6 tyg.	80 149 601 zł	156 985 924 zł	104 615 946 zł	206 894 522 zł
AW 2: rozkład CHT (ramiona PEMBRO+CHT i CHT): FP – 100%	72 692 326 zł	147 603 070 zł	97 126 635 zł	197 034 079 zł
AW 3: rozkład CHT (ramiona PEMBRO+CHT i CHT): CAPOX – 100%	73 049 014 zł	148 464 740 zł	97 126 635 zł	197 034 079 zł
AW 4: rozkład CHT (ramię NIVO+CHT): FOLFOX – 100%	72 611 925 zł	147 676 464 zł	97 126 635 zł	197 034 079 zł
AW 5: rozkład CHT (ramię NIVO+CHT): CAPOX – 100%	73 398 689 zł	149 030 819 zł	97 126 635 zł	197 034 079 zł
AW 6: spadek liczby zachorowań na raka żołądka	72 694 191 zł	147 008 893 zł	96 704 621 zł	195 171 331 zł
AW 7: wzrost liczby zachorowań na raka żołądka	73 791 967 zł	152 311 610 zł	98 134 871 zł	202 741 935 zł
AW 8: % z rakiem gruczołowym – min	72 808 371 zł	147 092 733 zł	96 773 658 zł	195 158 843 zł
AW 9: % z rakiem gruczołowym – max	73 126 706 zł	149 414 056 zł	97 367 967 zł	198 688 967 zł
AW 10: % otrzymujący leczenie systemowe- min	68 438 977 zł	132 873 816 zł	89 848 886 zł	175 095 930 zł
AW 11: % otrzymujący leczenie systemowe – max	73 216 782 zł	153 098 335 zł	97 536 133 zł	205 105 606 zł
AW 12: % z rakiem HER2-ujemnym – min	72 413 011 zł	144 878 859 zł	96 035 547 zł	191 902 576 zł
AW 13: % z rakiem HER2-ujemnym – max	73 156 030 zł	149 714 792 zł	97 422 713 zł	199 160 653 zł
AW 14: % z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 – min	72 837 000 zł	147 267 420 zł	96 827 105 zł	195 418 871 zł
AW 15: % z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 – max	73 112 272 zł	149 279 760 zł	97 341 020 zł	198 479 945 zł
AW 16: rozkład kategorii CPS ($\geq$ 1 do <5 i $\geq$ 5) – min	86 351 127 zł	171 344 954 zł	110 358 508 zł	218 375 125 zł
AW 17: rozkład kategorii CPS ($\geq$ 1 do <5 i $\geq$ 5) – max	61 841 736 zł	128 200 736 zł	85 695 288 zł	178 093 709 zł
AW 18: penetracja rynku CHT przez immunoterapię– logarytmiczna	60 579 129 zł	119 426 161 zł	79 761 648 zł	157 918 146 zł
AW 19: penetracja rynku CHT przez immunoterapię– liniowa	85 415 750 zł	177 254 035 zł	114 491 622 zł	236 150 011 zł
AW 20: krzywa czasu leczenia PEMBRO/NIVO- model gamma	70 232 141 zł	139 452 952 zł	93 640 589 zł	185 726 801 zł

Wariant analizy	Wpływ na budżet		Wydatki na ref. KEYTRUDA	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
AW 21: krzywa czasu leczenia PEMBRO/NIVO- model wykładniczy	73 372 239 zł	144 124 479 zł	97 605 734 zł	191 717 890 zł
AW 22: krzywa czasu leczenia PEMBRO//NIVO- Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza	74 192 099 zł	147 079 383 zł	98 489 080 zł	195 230 484 zł
AW 23: uwzględnienie wyłącznie kosztów leczenia 1 linii	75 663 509 zł	152 211 998 zł	97 126 635 zł	197 034 079 zł

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

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



Największy wpływ na wyniki miało oszacowanie tempa penetracji rynku przez immunoterapię (średnioroczny wpływ na budżet w zakresie od 90,0 mln zł w AW 18 do 131,3 mln zł w AW 19).

12 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wydanie pozytywnej decyzji o objęciu refundacją terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w ramach programu lekowego w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami związanymi np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych czy zmianą zasad diagnostyki. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady funkcjonujące w obecnym programie lekowym „B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, zdefiniowane w opisie wnioskowanego programu lekowego. Zakłada się, że wnioskowany program lekowy będzie realizowany przez ośrodki aktualnie objęte programem leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 z zastosowaniem innego inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego PD-1 – niwolumabu, w związku z czym doświadczenie ośrodków w stosowaniu immunoterapii może ułatwić organizację udzielania świadczeń związanych z podaniem wnioskowanej technologii.

13 Aspekty etyczne i społeczne

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

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

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 39).

Tabela 39. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji leku KEYTRUDA.

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

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

14 Dyskusja i ograniczenia

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

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

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

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

Najważniejsze potencjalne ograniczenia analizy wpływu na budżet dotyczą poniższych kwestii:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone niepewnością, co wynika z konieczności z uwzględnienia wielu – często współzależnych – kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu. Ze względu na złożoność wnioskowanego wskazania, bezpośrednie dane NFZ dotyczące liczebności populacji zgodnej z wnioskiem nie są jednak dostępne. Dodatkowym czynnikiem wpływającym na liczebność populacji kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem będzie odsetek pacjentów testowanych w kierunku HER2 i PD-L1. Ze względu na fakt, że obecnie dostępne są refundowane terapie pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ wymagające ww. badań (trastuzumab – HER2 i niwolumab – HER2 oraz PD-L1), zasadnym jest

jednak założenie, że *testing rate* w rozważanej populacji będzie wysoki i względnie ustabilizowany w horyzoncie analizy, a wprowadzenie wnioskowanej technologii nie wpłynie istotnie na jego zwiększenie.

- Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkty KEYTRUDA oraz ich udział docelowy we wnioskowanym wskazaniu. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie *a priori* (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo skomplikowane ze względu na mnogość czynników mogących mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez KEYTRUDA po objęciu refundacją w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.
- Ze względu na wykorzystanie w analizie wpływu na budżet oszacowań miesięcznych kosztów z równolegle wykonanej analizy ekonomicznej, przedstawione w *AE KEYTRUDA 2025* ograniczenia modelu ekonomicznego wpływające na oszacowania kosztów (dotyczące rozkładu czasu leczenia pembrolizumabem), odnoszą się również do modelu wpływu na budżet.
- Zaczepnięte z modelu ekonomicznego oszacowania kosztów miesięcznych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych odnoszą się do łącznej populacji docelowej z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 w, podczas gdy w BIA poszczególne terapie opcjonalne były zastępowane jedynie w obrębie podgrup (CHT: CPS od ≥ 1 do < 5 , a NIVO+CHT: CPS ≥ 5). Zastosowane uproszczenie było związane z ograniczeniami modelu ekonomicznego, tj. brakiem wyróżnionej subpopulacji CPS od ≥ 1 do < 5 oraz brakiem jednoczesnej prezentacji wyników dla populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 5 . W związku z powyższym, uwzględnione w BIA koszty niwolumabu (dla populacji CPS ≥ 1) różnią się nieznacznie od użytych w analizie ekonomicznej (dla podgrupy CPS ≥ 5).

w związku z czym wskazane ograniczenie nie ma istotnego znaczenia dla oszacowań inkrementalnego wpływu na budżet.

15 Wnioski końcowe

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

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

Pomimo postępu w 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/przerzutowego 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/przerzutowego 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 lub przerzutowej.

16 Załączniki

16.1 Miesięczne koszty technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych

Tabela 40. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (terapia PEMBRO+CHT; wariant podstawowy).

Miesiąc	Koszty lekowe: PEMBRO		Koszty le- kowe: CHT	Podanie le- ków	Diagnostyka i monitorowa- nie leczenia	Koszty sta- nów (PFS)	Koszty stanów (progresja)	Leczenie AEs	2. linia lecze- nia	Opieka termi- nalna	Koszty – łącznie	
	Z RSS	Bez RSS									Z RSS	Bez RSS
1		53 632 zł	403 zł	1 633 zł	644 zł	8 zł	1 zł	3 225 zł	1 950 zł	353 zł		61 850 zł
2		23 219 zł	175 zł	709 zł	452 zł	11 zł	11 zł	0 zł	4 964 zł	542 zł		30 083 zł
3		41 911 zł	297 zł	1 273 zł	510 zł	13 zł	32 zł	0 zł	6 881 zł	837 zł		51 756 zł
4		19 003 zł	125 zł	576 zł	371 zł	9 zł	39 zł	0 zł	5 311 zł	768 zł		26 202 zł
5		34 588 zł	177 zł	1 049 zł	341 zł	8 zł	50 zł	0 zł	5 274 zł	831 zł		42 317 zł
6		15 727 zł	116 zł	477 zł	387 zł	6 zł	76 zł	0 zł	6 641 zł	1 097 zł		24 528 zł
7		28 603 zł	118 zł	867 zł	282 zł	2 zł	71 zł	0 zł	5 071 zł	902 zł		35 916 zł
8		12 973 zł	82 zł	393 zł	258 zł	0 zł	78 zł	0 zł	4 413 zł	906 zł		19 103 zł
9		23 501 zł	80 zł	712 zł	285 zł	0 zł	102 zł	0 zł	4 375 zł	1 114 zł		30 169 zł
10		10 607 zł	59 zł	321 zł	202 zł	0 zł	82 zł	0 zł	2 670 zł	854 zł		14 794 zł
11		9 893 zł	37 zł	300 zł	184 zł	0 zł	80 zł	0 zł	2 119 zł	807 zł		13 419 zł
12		17 785 zł	62 zł	539 zł	210 zł	0 zł	95 zł	0 zł	2 079 zł	931 zł		21 701 zł
13		7 958 zł	26 zł	241 zł	154 zł	0 zł	72 zł	0 zł	1 323 zł	679 zł		10 454 zł
14		14 205 zł	35 zł	430 zł	140 zł	1 zł	68 zł	0 zł	1 095 zł	621 zł		16 595 zł
15		6 308 zł	28 zł	191 zł	155 zł	3 zł	79 zł	0 zł	1 122 zł	698 zł		8 583 zł

Miesiąc	Koszty lekowe: PEMBRO		Koszty le- kowe: CHT	Podanie le- ków	Diagnostyka i monitorowa- nie leczenia	Koszty sta- nów (PFS)	Koszty stanów (progresja)	Leczenie AEs	2. linia lecze- nia	Opieka termi- nalna	Koszty – łącznie	
	Z RSS	Bez RSS									Z RSS	Bez RSS
16	■	11 171 zł	25 zł	338 zł	110 zł	3 zł	59 zł	0 zł	743 zł	499 zł	■	12 949 zł
17	■	4 919 zł	21 zł	149 zł	98 zł	4 zł	56 zł	0 zł	635 zł	452 zł	■	6 333 zł
18	■	8 638 zł	18 zł	261 zł	108 zł	7 zł	65 zł	0 zł	672 zł	506 zł	■	10 275 zł
19	■	3 769 zł	15 zł	114 zł	75 zł	6 zł	48 zł	0 zł	459 zł	364 zł	■	4 852 zł
20	■	3 435 zł	9 zł	104 zł	67 zł	7 zł	45 zł	0 zł	402 zł	333 zł	■	4 402 zł
21	■	5 958 zł	15 zł	180 zł	72 zł	10 zł	53 zł	0 zł	437 zł	377 zł	■	7 103 zł
22	■	2 566 zł	7 zł	78 zł	50 zł	9 zł	39 zł	0 zł	306 zł	274 zł	■	3 328 zł
23	■	4 408 zł	11 zł	133 zł	53 zł	12 zł	46 zł	0 zł	337 zł	313 zł	■	5 314 zł
24	■	1 879 zł	5 zł	57 zł	36 zł	10 zł	34 zł	0 zł	239 zł	229 zł	■	2 490 zł

Tabela 41. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (NIVO+CHT; wariant podstawowy).

Miesiąc	Koszty lekowe: NIVO	Koszty lekowe: CHT	Podanie leków	Diagnostyka i mo- nitorowanie le- czenia	Koszty stanów (PFS)	Koszty stanów (progresja)	Leczenie AEs	2. linia leczenia	Opieka termi- nalna	Koszty – łącznie
1	24 363 zł	521 zł	2 089 zł	644 zł	8 zł	1 zł	3 271 zł	1 950 zł	353 zł	33 200 zł
2	12 300 zł	267 zł	1 105 zł	452 zł	11 zł	11 zł	0 zł	4 964 zł	542 zł	19 652 zł
3	15 890 zł	305 zł	1 281 zł	510 zł	13 zł	32 zł	0 zł	6 881 zł	837 zł	25 750 zł
4	10 205 zł	195 zł	913 zł	371 zł	9 zł	39 zł	0 zł	5 311 zł	768 zł	17 811 zł
5	13 230 zł	201 zł	1 063 zł	341 zł	8 zł	50 zł	0 zł	5 274 zł	831 zł	20 998 zł
6	10 902 zł	197 zł	1 051 zł	387 zł	6 zł	76 zł	0 zł	6 641 zł	1 097 zł	20 359 zł
7	10 847 zł	134 zł	868 zł	282 zł	2 zł	71 zł	0 zł	5 071 zł	902 zł	18 176 zł
8	6 966 zł	105 zł	637 zł	258 zł	0 zł	78 zł	0 zł	4 413 zł	906 zł	13 364 zł

Miesiąc	Koszty lekowe: NIVO	Koszty lekowe: CHT	Podanie leków	Diagnostyka i mo- nitorowanie le- czenia	Koszty stanów (PFS)	Koszty stanów (progresja)	Leczenie AEs	2. linia leczenia	Opieka termi- nalna	Koszty – łącznie
9	8 992 zł	93 zł	721 zł	285 zł	0 zł	102 zł	0 zł	4 375 zł	1 114 zł	15 681 zł
10	5 773 zł	74 zł	532 zł	202 zł	0 zł	82 zł	0 zł	2 670 zł	854 zł	10 186 zł
11	5 313 zł	55 zł	488 zł	184 zł	0 zł	80 zł	0 zł	2 119 zł	807 zł	9 045 zł
12	8 112 zł	75 zł	703 zł	210 zł	0 zł	95 zł	0 zł	2 079 zł	931 zł	12 206 zł
13	4 212 zł	37 zł	384 zł	154 zł	0 zł	72 zł	0 zł	1 323 zł	679 zł	6 862 zł
14	5 382 zł	37 zł	428 zł	140 zł	1 zł	68 zł	0 zł	1 095 zł	621 zł	7 772 zł
15	3 387 zł	31 zł	309 zł	155 zł	3 zł	79 zł	0 zł	1 122 zł	698 zł	5 784 zł
16	4 279 zł	27 zł	342 zł	110 zł	3 zł	59 zł	0 zł	743 zł	499 zł	6 063 zł
17	2 686 zł	23 zł	245 zł	98 zł	4 zł	56 zł	0 zł	635 zł	452 zł	4 199 zł
18	3 994 zł	24 zł	345 zł	108 zł	7 zł	65 zł	0 zł	672 zł	506 zł	5 721 zł
19	2 024 zł	16 zł	183 zł	75 zł	6 zł	48 zł	0 zł	459 zł	364 zł	3 176 zł
20	1 812 zł	11 zł	162 zł	67 zł	7 zł	45 zł	0 zł	402 zł	333 zł	2 839 zł
21	2 254 zł	14 zł	179 zł	72 zł	10 zł	53 zł	0 zł	437 zł	377 zł	3 396 zł
22	1 378 zł	8 zł	124 zł	50 zł	9 zł	39 zł	0 zł	306 zł	274 zł	2 188 zł
23	2 005 zł	12 zł	171 zł	53 zł	12 zł	46 zł	0 zł	337 zł	313 zł	2 949 zł
24	716 zł	6 zł	65 zł	28 zł	12 zł	34 zł	0 zł	239 zł	229 zł	1 328 zł

Tabela 42. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (CHT; wariant podstawowy).

Miesiąc	Koszty lekowe: CHT	Podanie leków	Diagnostyka i moni- torowanie leczenia	Koszty stanów (PFS)	Koszty stanów (progresja)	Leczenie AEs	2. linia leczenia	Opieka terminalna	Koszty – łącznie
1	409 zł	1 362 zł	533 zł	1 zł	5 zł	3 052 zł	3 820 zł	421 zł	9 603 zł
2	177 zł	566 zł	384 zł	3 zł	19 zł	0 zł	6 310 zł	608 zł	8 065 zł
3	298 zł	911 zł	419 zł	5 zł	45 zł	0 zł	8 231 zł	929 zł	10 838 zł
4	122 zł	359 zł	288 zł	5 zł	52 zł	0 zł	6 678 zł	856 zł	8 360 zł
5	170 zł	556 zł	249 zł	4 zł	67 zł	0 zł	7 660 zł	938 zł	9 645 zł
6	107 zł	210 zł	264 zł	2 zł	109 zł	0 zł	10 121 zł	1 264 zł	12 077 zł
7	107 zł	315 zł	172 zł	0 zł	103 zł	0 zł	6 587 zł	1 065 zł	8 348 zł
8	71 zł	115 zł	141 zł	0 zł	108 zł	0 zł	4 761 zł	1 094 zł	6 291 zł
9	67 zł	169 zł	146 zł	0 zł	135 zł	0 zł	4 113 zł	1 368 zł	5 997 zł
10	46 zł	61 zł	99 zł	0 zł	103 zł	0 zł	2 327 zł	1 057 zł	3 693 zł
11	28 zł	49 zł	88 zł	0 zł	96 zł	0 zł	1 761 zł	999 zł	3 021 zł
12	45 zł	71 zł	92 zł	1 zł	110 zł	0 zł	1 657 zł	1 144 zł	3 121 zł
13	18 zł	25 zł	61 zł	2 zł	80 zł	0 zł	1 021 zł	823 zł	2 031 zł
14	24 zł	38 zł	52 zł	3 zł	73 zł	0 zł	827 zł	738 zł	1 754 zł
15	18 zł	14 zł	53 zł	5 zł	82 zł	0 zł	834 zł	807 zł	1 813 zł
16	15 zł	21 zł	35 zł	5 zł	59 zł	0 zł	547 zł	564 zł	1 245 zł
17	12 zł	8 zł	29 zł	5 zł	54 zł	0 zł	465 zł	500 zł	1 074 zł
18	10 zł	13 zł	30 zł	7 zł	61 zł	0 zł	492 zł	549 zł	1 161 zł
19	8 zł	5 zł	20 zł	6 zł	44 zł	0 zł	337 zł	386 zł	806 zł
20	5 zł	4 zł	17 zł	6 zł	40 zł	0 zł	297 zł	346 zł	715 zł

Miesiąc	Koszty lekowe: CHT	Podanie leków	Diagnostyka i moni- torowanie leczenia	Koszty stanów (PFS)	Koszty stanów (progresja)	Leczenie AEs	2. linia leczenia	Opieka terminalna	Koszty – łącznie
21	8 zł	7 zł	17 zł	8 zł	45 zł	0 zł	326 zł	383 zł	794 zł
22	3 zł	3 zł	11 zł	7 zł	33 zł	0 zł	231 zł	272 zł	560 zł
23	5 zł	5 zł	11 zł	9 zł	37 zł	0 zł	258 zł	304 zł	630 zł
24	2 zł	2 zł	7 zł	7 zł	27 zł	0 zł	187 zł	218 zł	451 zł

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

Tabela 43. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla NIVO+CHT we wskazaniu 1L HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .

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

Tabela 44. Liczba pacjentów włączanych na terapię niwolumabem w programie B.58 – łącznie i we wskazaniu 1. linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (ICD-10: C16).

miesiąc / rok	Skumulowana liczba leczonych, narastająco od 1. miesiąca		Liczba nowołączonych do programu w danym miesiącu	
	Program B.58 – wszystkie wskazania	Program B.58 – GC/GEJ (ICD-10: C16)	Program B.58 – wszystkie wskazania	Program B.58 – GC/GEJ (ICD-10: C16)
11.2022	3	-	3	-
12.2022	14	-	11	-
01.2023	21	-	7	-
02.2023	26	-	5	-

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

Wykres 7. Prognoza miesięcznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie NIVO w programie B.58 we wskazaniu 1. linii leczenia HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .

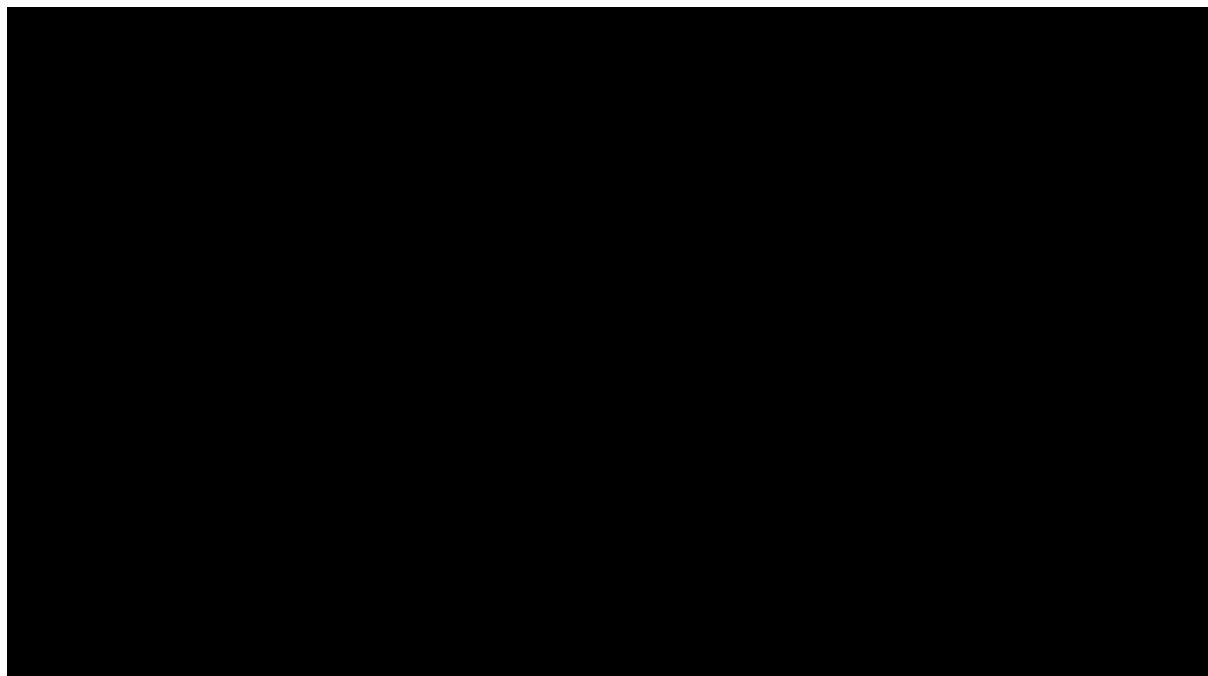


Tabela 45. Prognoza penetracji rynku przez NIVO+CHT w pierwszych 4 latach refundacji oraz w horyzoncie analizy BIA we wskazaniu 1L HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 .

Rok	Liczebność populacji wg oszacowania epidemiologicznego	Liczba nowowłączonych – prognoza logarytmiczna	Liczba nowowłączonych – prognoza liniowa	Liczba nowowłączonych – prognoza podstawowa (średnia z liniowej i logarytmicznej)	Udział rynkowy NIVO (prognoza podstawowa) *
Lata od startu refundacji NIVO we wskazaniu 1L leczenia HER2-ujemnego GC/GEJ					
Rok 1	■	■	■	■	■
Rok 2	■	■	■	■	■
Rok 3	■	■	■	■	■
Rok 4	■	■	■	■	■
Lata od zakładanego startu refundacji pembrolizumabu (horyzont analizy BIA, scenariusz istniejący)					
Rok 1	■	■	■	■	■
Rok 2	■	■	■	■	■

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

16.3 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Spis Tabel

Tabela 1. Udziały poszczególnych schematów technologii wnioskowanej (wariant podstawowy).....	15
Tabela 2. Dawkowanie leków stosowanych w ramach technologii wnioskowanej (PEMBRO+CHT).....	16
Tabela 3. Dawkowanie leków stosowanych w ramach technologii opcjonalnych (CHT; NIVO+CHT).....	17
Tabela 4. Udziały poszczególnych schematów technologii opcjonalnych (wariant podstawowy).....	17
Tabela 5. Obecne warunki finansowania leku KEYTRUDA (MZ 17/06/2025).....	21
Tabela 6. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku KEYTRUDA.....	22
Tabela 7. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) u osób dorosłych (wariant podstawowy).....	26
Tabela 8. Struktura zaawansowania nowotworów górnego odcinka układu pokarmowego (C16, C26) w momencie diagnozy; Polska, 2012 (dane KRN skorygowane o NFZ).....	27
Tabela 9. Parametry epidemiologiczne związane z progresją GC/GEJ do stadium zaawansowanego.....	28
Tabela 10. Odsetek pacjentów z zaawansowanym GC/GEJ, otrzymujących pierwszą linię leczenia systemowego.....	28
Tabela 11. Odsetek pacjentów z HER2-ujemnym GC/GEJ.....	29
Tabela 12. Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 i CPS ≥ 5 w badaniach rejestracyjnych dla PEMBRO (KEYNOTE-859) i NIVO (CheckMate 649).....	30
Tabela 13. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii.....	31
Tabela 14. Prognoza liczebności populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu analizy.....	32
Tabela 15. Liczba chorych aktualnie leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych (UR NFZ 6/2025/IV).....	33
Tabela 16. Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować produkt leczniczy KEYTRUDA.....	38
Tabela 17. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu istniejącym (wariant podstawowy).....	42
Tabela 18. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).....	44
Tabela 19. Założenia wariantów: minimalnego i maksymalnego.....	45
Tabela 20. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym w wariancie minimalnym.....	45
Tabela 21. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym w wariancie maksymalnym.....	46
Tabela 22. Zestawienie parametrów kosztowych modelu – analiza podstawowa.....	47
Tabela 23. Zestawienie tabelaryczne wartości parametrów przyjętych w wariancie podstawowym.....	50
Tabela 24. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	51
Tabela 25. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń.....	53
Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.....	55
Tabela 27. Szczegółowa struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z RSS.....	56
Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.....	57

Tabela 29. Szczegółowa struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.	58
Tabela 30. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).	60
Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, z RSS.	61
Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez RSS.	62
Tabela 33. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant minimalny).	62
Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, z RSS.	63
Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez RSS.	64
Tabela 36. Prognoza zużycia KEYTRUDA w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).	64
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.	65
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.	68
Tabela 39. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji leku KEYTRUDA.	72
Tabela 40. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (terapia PEMBRO+CHT; wariant podstawowy).	77
Tabela 41. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (NIVO+CHT; wariant podstawowy).	78
Tabela 42. Miesięczne koszty wykorzystywane w analizie, w przeliczeniu na jednego pacjenta (CHT; wariant podstawowy).	80
Tabela 43. Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej dla NIVO+CHT we wskazaniu 1L HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	82
Tabela 44. Liczba pacjentów włączanych na terapię niwolumabem w programie B.58 – łącznie i we wskazaniu 1. linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 (ICD-10: C16).	82
Tabela 45. Prognoza penetracji rynku przez NIVO+CHT w pierwszych 4 latach refundacji oraz w horyzoncie analizy BIA we wskazaniu 1L HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	84

Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C16) w latach 2019-2022 u osób dorosłych (powyżej 15 r.ż.) w Polsce, wg raportów KRN (<i>KRN 2025</i>).	26
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	55
Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.	58
Wykres 4. Prognozowany przepływ leczonych pembrolizumabem.	60
Wykres 5. Wyniki analizy wrażliwości: średnioroczny wpływ na budżet w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej; wariant z uwzględnieniem RSS.	67
Wykres 6. Wyniki analizy wrażliwości: średnioroczny wpływ na budżet w okresie obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej; wariant bez uwzględnienia RSS.	69
Wykres 7. Prognoza miesięcznej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie NIVO w programie B.58 we wskazaniu 1. linii leczenia HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego GC/GEJ z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5	84

Piśmiennictwo

- AE 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 ekonomiczna. Kraków, 2025.
- Ajani 2017** Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. (2017) Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 3:17-36.
- AKL KEYTRUDA 2025** Aestimo s.c. KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z 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.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.521.5.2022** Raport w sprawie ustalenia taryfy świadczeń nr WT.521.5.2022. Świadczenia gwarantowane z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej
- AOT-MiT WT.543.5.2024** Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 2139)
- APD KEYTRUDA 2025** Aestimo s.c. KEYTRUDA (pembrolizumab) w skojarzeniu z 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 KEYTRUDA 2025** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: B.148. „Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.16.2025
- AWA KEYTRUDA 2025a** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.159: „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.18.2025
- AWA Opdivo 2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: B.58. Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16) Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.68.2022.
- BIA KEYTRUDA 2025a** HealthQuest Sp z o.o. Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2025. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/076/AW/BIA_Keytruda_UC_czarne_bezp.pdf
- BIA KEYTRUDA 2025b** Aestimo s.c. Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-dodatniego zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Analiza wpływu na budżet. Kraków, 2025.
- CADTH 2024** CADTH. Brand Name: Keytruda. Therapeutic Area: Gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Project Number: PC0343-000. Canadian Journal of Health Technologies July 2024 Volume 4 Issue 7. Dostępne online pod adresem: <https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-9>
- Data ostatniego dostępu: 23.07.2025 r.

- Cellini 2014** Cellini F, Morganti AG, Di Matteo FM, Mattiucci GC, Valentini V. (2014) Clinical management of gastroesophageal junction tumors: past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. *Radiation Oncology* 9(1):45.
- ChPL KEYTRUDA** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA.
- Chua 2012** Chua TC, Merrett ND. Clinicopathologic factors associated with HER2-positive gastric cancer and its impact on survival outcomes--a systematic review. *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):2845-56. doi: 10.1002/ijc.26292. Epub 2011 Nov 17. PMID: 21780108.
- Claassen 2018** Claassen YHM, Bastiaannet E, Hartgrink HH, Dikken JL, de Steur WO, Slingerland M, Verhoeven RHA, van Eycken E, de Schutter H, Lindblad M, Hedberg J, Johnson E, Hjortland GO, Jensen LS, Larsson HJ, Koessler T, Chevallay M, Allum WH, van de Velde CJH. International comparison of treatment strategy and survival in metastatic gastric cancer. *BJS Open*. 2018 Oct 9;3(1):56-61. doi: 10.1002/bjs5.103. PMID: 30734016; PMCID: PMC6354181.
- CR UK 2025** Cancer Research UK. Treatment Breakdown - Independent Treatments – Stomach cancer. Dostępne online pod adresem: <https://crukancerintelligence.shinyapps.io/Treatment/>
Data ostatniego dostępu: 23.07.2025 r.
- 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>
- Didkowska 2024** Didkowska JA, Barańska K, Miklewska MJ, Wojciechowska U. Cancer incidence and mortality in Poland in 2023. *NOWOTWORY J Oncol* 2024; 74: 75–93.
- Fong 2022** Fong C, Chau I. HER2 Inhibition in Gastric Cancer-Novel Therapeutic Approaches for an Established Target. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 6;14(15):3824. doi: 10.3390/cancers14153824. PMID: 35954487; PMCID: PMC9367333.
- Gómez-Ulloa 2020** Gómez-Ulloa D, Amonkar M, Kothari S, Cheung WY, Chau I, Zalcberg JR, Lara Suriñach N, Falcone A. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and clinical outcomes of patients receiving second line therapy for advanced or metastatic gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2020 May 5;20(1):133. doi: 10.1186/s12876-020-01232-z. PMID: 32370803; PMCID: PMC7201990.
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2023-2060. Warszawa 2023. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-na-lata-2023-2060,11,1.html>
- Hayase 2025** Kadowaki S, Otsuka T, Minashi K, Nishina S, Yabusaki H, Inagaki C, Nishina T, Yasui H, Matsuoka H, Machida N, Tsuda M, Nagashima F, Hosaka H, Matsubara J, Arai H, Ida S, Kimijima Y, Matsuda Y, Muto M, Muro K. An observational study of the effectiveness and safety of nivolumab plus chemotherapy for untreated advanced or recurrent gastric cancer in Japanese real-world settings: the G-KNIGHT study. *Gastric Cancer*. 2025 Jul 9. doi: 10.1007/s10120-025-01641-7. Epub ahead of print. PMID: 40632416.
- Janjigian 2021** Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

- Kim 2018** Kim WH, Gomez-Izquierdo L, Vilardell F, Chu KM, Soucy G, Dos Santos LV, Monges G, Viale G, Brito MJ, Osborne S, Noé J, Du X. HER2 Status in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Results of the Large, Multinational HER-EAGLE Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2018 Apr;26(4):239-245. doi: 10.1097/PAI.0000000000000423. PMID: 27490762.
- KRN 2025** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w portalu Krajowego Rejestru Nowotworów – Raporty. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>. Data ostatniego dostępu: 27.08.2025 r.
- Le 2020** Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y, Maglinte GA, Abraham P, Patel D, Shangguan T, Chau I. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Mar;19(1):32-38.e3. doi: 10.1016/j.clcc.2019.09.001. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31813769.
- Lei 2017** Lei YY, Huang JY, Zhao QR, Jiang N, Xu HM, Wang ZN, Li HQ, Zhang SB, Sun Z. The clinico-pathological parameters and prognostic significance of HER2 expression in gastric cancer patients: a meta-analysis of literature. *World J Surg Oncol*. 2017 Mar 21;15(1):68. doi: 10.1186/s12957-017-1132-5. PMID: 28327158; PMCID: PMC5359900.
- Luna 2024** Luna J, Picker N, Wilke T, Lutz M, Hess J, Mörtl B, Xiong Y, Götze TO. Real-world evidence of treatment patterns and survival of metastatic gastric cancer patients in Germany. *BMC Cancer*. 2024 Apr 13;24(1):462. doi: 10.1186/s12885-024-12204-x. PMID: 38614966; PMCID: PMC11016202
- Manfredi 2023** Manfredi S, Dior M, Bouche O, Barbier E, Hautefeuille V, Guillet M, Turpin J, Bourgeois V, Helene DO, Desgrippes R, Audemar F, Molin Y, Locher C, Chatellier T, Lecomte T, Baize N, Lecaille C, Spaeth D, Goujon G, Lepage C, Tougeron D; Metestomac Investigators/Collaborators. Daily practices in chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: METESTOMAC French prospective cohort. *Cancer Med*. 2023 Mar;12(5):5341-5351. doi: 10.1002/cam4.5354. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36394147; PMCID: PMC10028027.
- Milano 2019** Milano AF. 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973-2014:(SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med* 2019; 48(1):5–23.
- MZ 17/06/2025** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NFZ 132/2024/DSOZ** Zarządzenie Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31.12.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 54/2025/DSM** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 54/2025/DSM z dnia 17-07-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
- NFZ 60/2025/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 60/2025/DSOZ z dnia 22.07.2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

NFZ 71/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 71/2025/DGL z dnia 04-08-2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
NFZ 72/2025/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 72/2025/DGL z dnia 04-08-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego
NICE TA 997	NICE. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Technology appraisal guidance Reference number: TA997 Published: 29 August 2024. Resource impact template. https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/resources Data ostatniego dostępu: 23.07.2025 r.
Nishimuri 2024	Nishimuni M et al. Advancements and challenges in gastric cancer: epidemiology, biomarkers, and therapeutic strategies. Surgical and Experimental Pathology volume 7, Article number: 19 (2024)
Rha 2023	Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu KK, Fernández MG, Li J, Lowery MA, Çil T, Cruz FM, Qin S, Luo S, Pan H, Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS; KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Nov;24(11):1181-1195. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00515-6. Epub 2023 Oct 21. Erratum in: Lancet Oncol. 2024 Dec;25(12): e626. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00650-8.
Scheck 2024	Scheck MK, Hofheinz RD, Lorenzen S. HER2-Positive Gastric Cancer and Antibody Treatment: State of the Art and Future Developments. Cancers (Basel). 2024 Mar 29;16(7):1336. doi: 10.3390/cancers16071336. PMID: 38611014; PMCID: PMC11010911.
Shankaran 2021	Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, Chau I. A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. Adv Ther. 2021 Jan;38(1):707-720. doi: 10.1007/s12325-020-01567-9. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33244736; PMCID: PMC7854438.
Shitara 2009	Shitara K, Muro K, Matsuo K, Ura T, Takahari D, Yokota T, Sawaki A, Kawai H, Ito S, Munakata M, Sakata Y. Chemotherapy for patients with advanced gastric cancer with performance status 2. Gastrointest Cancer Res. 2009 Nov;3(6):220-4. PMID: 21151425; PMCID: PMC3000068.
UR NFZ 6/2025/IV	Uchwała Rady NFZ nr 6/2025/IV z dnia 10.04.2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r.
Ustawa 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw.
Van Cutsem 2015	Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, Chong JL, López-Sánchez RI, Price T, Gladkov O, Stoss O, Hill J, Ng V, Lehle M, Thomas M, Kiermaier A, Rüschoff J. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer. 2015 Jul;18(3):476-84. doi: 10.1007/s10120-014-0402-y.
Więckowska 2015	Więckowska B (pod red. nauk.). Proces leczenia w Polsce - analizy i modele. Onkologia. Tom 1. Warszawa 2015.
Zhang 2025	Zhang J, Wang G, Xie X, Pan W, Dong Q, Zhang N, Dong J, Zhou L, Zhou C, Li J, Segall G, Zhang Y. Treatment patterns and outcomes in advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma in China. Future Oncol. 2025 Apr;21(10):1179-1188. doi: 10.1080/14796694.2025.2476930. Epub 2025 Mar 17.