

Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań

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 wg skali CPS ≥ 1



Wykonawca

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

Spis treści

1	Uwagi do całości analiz.....	5
1.1	Uwaga.....	5
1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	5
2	Uwagi do dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji	5
2.1	Uwaga 1.....	5
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	6
2.1	Uwaga 2.....	17
2.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy.....	18
3	Uwagi do analizy klinicznej (AKL).....	19
3.1	Uwaga 3.....	19
3.1.1	Podpunkt a.....	19
3.1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	19
3.1.2	Podpunkt b.....	21
3.1.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	21
3.1.3	Podpunkt c.....	22
3.1.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	22
3.1.4	Podpunkt d.....	22
3.1.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	23
3.1.5	Podpunkt e.....	24
3.1.5.1	Odpowiedź wnioskodawcy	24
3.1.6	Podpunkt f.....	32
3.1.6.1	Odpowiedź wnioskodawcy	32
3.1.7	Podpunkt g.....	36
3.1.7.1	Odpowiedź wnioskodawcy	36
4	Uwagi do analizy ekonomicznej (AE).....	36
4.1	Uwaga 4.....	36
4.1.1	Podpunkt a.....	36
4.1.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	37
4.1.2	Podpunkt b.....	38
4.1.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	38
4.1.3	Podpunkt c.....	38

4.1.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	38
4.2	Uwaga 5.....	39
4.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	39
4.3	Uwaga 6.....	40
4.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	40
4.4	Uwaga 7.....	41
4.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	41
5	Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA).....	42
5.1	Uwaga 8.....	42
5.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	43
5.2	Uwaga 9.....	43
5.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	44
5.3	Uwaga 10.....	44
5.3.1	Podpunkt a.....	44
5.3.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	44
5.3.2	Podpunkt b.....	44
5.3.2.1	Odpowiedź wnioskodawcy	45
5.3.3	Podpunkt c.....	46
5.3.3.1	Odpowiedź wnioskodawcy	46
5.3.4	Podpunkt d.....	47
5.3.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	47
5.4	Uwaga 11.....	48
5.4.1	Odpowiedź wnioskodawcy	48
6	Uwagi dotyczące źródeł informacji.....	48
6.1	Uwaga 12.....	48
6.1.1	Odpowiedź wnioskodawcy	48
7	Prośby dotyczące analiz.....	49
7.1	Odpowiedź wnioskodawcy	49
	Piśmiennictwo	71

1 Uwagi do całości analiz

1.1 Uwaga

Uprzejmie proszę o uwzględnienie w analizach wszystkich zapisów dotyczących produktu leczniczego Keytruda pochodzących z uzgodnionej wersji projektu programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia.

1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Odnosząc się do powyższej prośby pragniemy zauważyć, że zapisy programu lekowego uwzględnione w przedłożonych analizach w zakresie dotyczącym interwencji będącej przedmiotem wniosku są tożsame z zapisami w uzgodnionej wersji projektu programu lekowego załączonej do zlecenia Ministra Zdrowia. Jedyne różnice pomiędzy wskazanymi wersjami programu lekowego dotyczą zapisów odnoszących się do terapii objętej refundacją po dacie złożenia analiz, tj. trastuzumabu derukstekanu finansowanego począwszy od 1 października 2025 r. dla chorych na HER2-dodatniego zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia opartym na trastuzumabie (w II lub kolejnej linii leczenia). Tym samym przedłożone analizy, w zakresie odnoszącym się do przedmiotu wniosku, przedstawiają zapisy zgodne z uzgodnioną wersją projektu programu lekowego B.58. załączoną do zlecenia Ministra Zdrowia i nie wymagają dodatkowych uzupełnień.

2 Uwagi do dotyczące aktualności przedstawionej dokumentacji

2.1 Uwaga 1

Przegląd systematyczny był aktualny na dzień złożenia wniosku. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę czas jaki upłynął pomiędzy datą wyszukiwania (sierpień 2025 r.) a datą weryfikacji analiz, zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację przeprowadzonych przeglądów oraz uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku, np. w ramach problemu decyzyjnego: wytycznych NCCN.3.20251, NCCN.4.20252 (edycja polska), oraz w ramach analizy klinicznej: Lowery, Ajani.

Dodatkowo proszę o uwzględnienie aktualnej wersji ChPL Keytruda (ostatnia aktualizacja: 30/10/2025).

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na powyższe prośby zamieszczamy poniżej dokumenty opublikowane pomiędzy datą wyszukiwania w przedłożonych do oceny analizach (sierpień 2025 r.) a datą ich weryfikacji przez Agencję.

W ramach dodatkowego przeglądu dla analizy problemu decyzyjnego zidentyfikowano wytyczne kliniczne: *NCCN 3.2025 GC*, *NCCN 4.2025 GEJC*, *NCCN 3.2025 GEJC Poland*.

Odnalezione dokumenty nie wpływają na zmianę wnioskowania. Wśród pacjentów HER2-ujemnych ze znanym poziomem ekspresji PD-L1 zaleca się zastosowanie ocenianej interwencji – skojarzenia pembrolizumabu z chemioterapią.

Tabela 1. Podsumowanie wytycznych klinicznych odnalezionych w ramach dodatkowego wyszukiwania.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
Wytyczne dot. leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego raka żołądka (jeśli leczenie miejscowe nie jest wskazane).	Leczenie pierwszego rzutu – oksaliplatyna jest preferowana zamiast cisplatyny ze względu na niższą toksyczność. - Schematy preferowane w przypadku guzów HER2-dodatnich: - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i trastuzumab [2A]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna, trastuzumab i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i trastuzumab [1]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna, trastuzumab i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1];
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 (NCCN 3.2025 GC)	
Wytyczne dot. leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przłykowego.	- Schematy preferowane w przypadku guzów HER2-ujemnych: - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i tislelizumab-jsgr dla PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i zolbetuksymab-clzb dla guzów CLDN18.2-dodatnich [1]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna [2A]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab przy PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i tislelizumab-jsgr dla PD-L1 CPS ≥ 1 [1 dla PD-L1 CPS ≥ 5]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna [2A]; - Schematy preferowane w przypadku guzów MSI-H/dMMR (niezależnie od statusu PD-L1): - pembrolizumab [2A]; - dostarlimab-gxly [2A]; - niwolumab i ipilimumab [2A]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab [2A]; - fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab [2A]; - Inne zalecane schematy:
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 (NCCN 4.2025 GEJC)	
Wytyczne dot. leczenia systemowego nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego, nawrotowego lub przerzutowego gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przłykowego – opracowanie dla W rPolski	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 (NCCN 3.2025 GEJC Poland)	

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	○ fluorouracyl i irynotekan [2A]; ○ paklitaksel z karboplatiną lub cisplatiną [2A]; ○ docetaksel z lub bez irynotekan [2A]; ○ fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) [2A]; ○ docetaksel, cisplatina i oksaliplatyna [2A]; • Przydatne w określonych przypadkach: ○ entrekty nib, larotrekty nib lub repotrekty nib w guzach dodatnich dla fuzji genu <i>NTRK</i> [2B];

CPS – skumulowany wskaźnik pozytywności (z ang. *Combined Positivity Score*); **PD-L1** – receptor programowanej śmierci 1 (z ang. *Programmed Death Receptor 1*).

W ramach aktualizacji analizy klinicznej, uwzględniono dwie dodatkowe publikacje: *Lowery 2025* i *Ajani 2025*.

Publikacja *Lowery 2025* prezentuje dane dotyczące jakości życia ocenianej wśród pacjentów włączonych do badania *KEYNOTE-859* (DCO 22.08.2023).

W badaniu *KEYNOTE-859*, w ocenie HRQoL wykorzystano trzy zwalidowane kwestionariusze, wypełniane przez uczestników badania w formie elektronicznej, przed wszystkimi innymi procedurami zaplanowanymi na dany punkt czasowy, w określonej sekwencji: EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 i jego moduł dodatkowy, specyficzny dla raka żołądka: QLQ-STO22. Zgodnie z protokołem, pacjenci powinni wypełniać zadane kwestionariusze w momencie rozpoczęcia badania (stan wyjściowy), w cyklach 1, 2, 3, 4, 5, a następnie: co drugi cykl do osiągnięcia 35 cyklu albo do momentu zakończenia leczenia

Ocenie poddano następujące parametry, obliczane na podstawie odpowiedzi udzielanych przez pacjentów na pytania zawarte w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30, QLQ-STO22 i EQ-5D-5L (predefiniowane, eksploracyjne punkty końcowe):

- średnia zmiana wyniku po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej (wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów),
- czas do pogorszenia (TTD, z ang. *time to deterioration*) definiowany jako czas do pierwszego wystąpienia pogorszenia danego parametru (zmiana o ≥ 10 punktów), względem wartości wyjściowej, z potwierdzeniem zmiany w następnym badaniu,
- odsetek pacjentów uzyskujących poprawę albo stabilizację wyniku dla wybranej domeny.

Skupiono się przede wszystkim na ocenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia, wg EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL), ocenie nasilenia bólu za pomocą kwestionariusza QLQ-STO22 oraz ogólnej samooceny stanu zdrowia pacjenta wg EQ-5D-5L VAS. Dodatkowo, w analizach uwzględniono poszczególne domeny

oceniane w ramach EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne i podskale dotyczące wybranych objawów (nudności/wymioty i spadek apetytu).

W ocenie jakości życia uwzględniono populację pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i wypełnili minimum jeden kwestionariusz oceny jakości życia, do czasu zakończenia zbierania danych (22.08.2023). Dodatkowo, wykonano ocenę w wyodrębnionych z tej grupy chorych podgrupach pacjentów z CPS ≥ 1 albo CPS ≥ 10 .

W celu oceny kompletności danych, analizowano następujące wskaźniki:

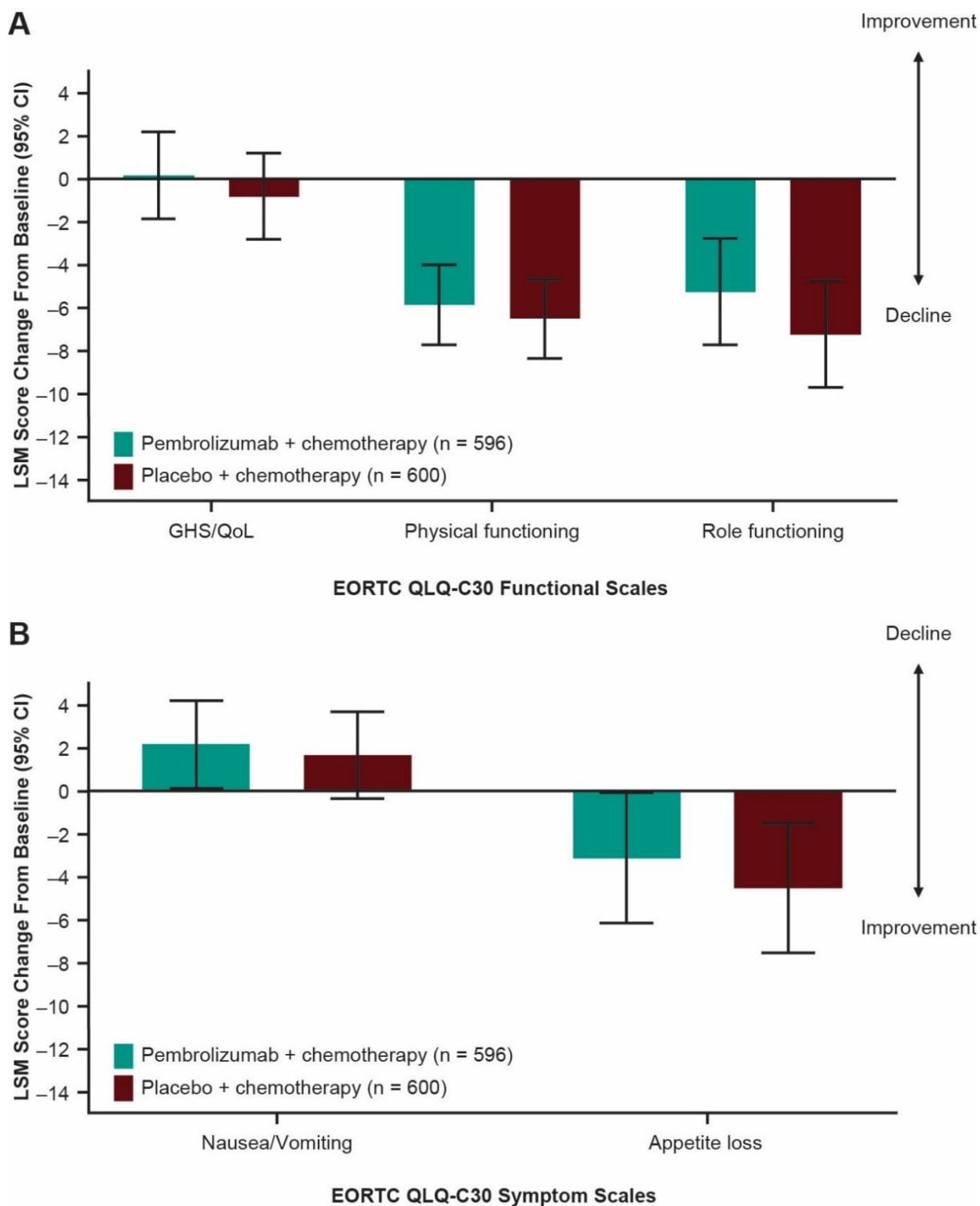
- *compliance*: odsetek pacjentów, którzy otrzymali leczenie i ukończyli przynajmniej jeden kwestionariusz oceny jakości życia, spośród chorych, u których należy spodziewać się wykonania oceny (tj. z wykluczeniem pacjentów, brakujących na danej wizycie, np. z powodu AEs, zgonu albo zakończenia leczenia),
- *completion*: odsetek pacjentów uwzględnionych w ocenie HRQoL na danej wizycie, którzy otrzymali leczenie i ukończyli przynajmniej jeden kwestionariusz oceny jakości życia.

Tydzień 18 został wybrany jako moment analizy zmian zachodzących w trakcie leczenia, jako ostatni punkt czasowy, w którym zadane kwestionariusze zostały wypełnione przez wymaganą liczbę pacjentów (*completion*: $\geq 60\%$, *compliance*: $\geq 80\%$ - zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród pacjentów z CPS ≥ 1).

Ogółem, do badania *KEYNOTE-859* włączono 1579 osób (790 chorych w grupie PEMBRO+CTH vs 789 osób w grupie PBO+CTH), natomiast w analizach jakości życia prowadzonej w oparciu o wyniki kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L uwzględniono 1531 uczestników, a w przypadku EORTC QLQ-STO22 – 1516 pacjentów. Jak wyjaśniono w przedłożonej Analizie Klinicznej, w analizie własnej uwzględniono wyłącznie dane dotyczące wyodrębnionej z populacji ogólnej badania *KEYNOTE-859*, subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 , która w pełni odpowiadała populacji docelowej niniejszego raportu. Nie ekstrahowano danych odnoszących się do populacji ogólnej, obejmującej zarówno chorych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1), jak i pacjentów niewykazujących ekspresji PD-L1 w guzie (CPS < 1).

Poniżej zamieszczono zaczerpnięte z publikacji *Lowery 2025* wykresy z danymi dotyczącymi średniej zmiany wyniku punktowego po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej, dla wybranych domen ocenianych w ramach kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 i EQ-5D-5L. Przedstawione informacje dotyczą pacjentów z CPS ≥ 1 .

Wykres 1. Średnia zmiana wyniku po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; wybrane domeny oceniane w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30; analiza w populacji pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-859 (Lowery 2025).

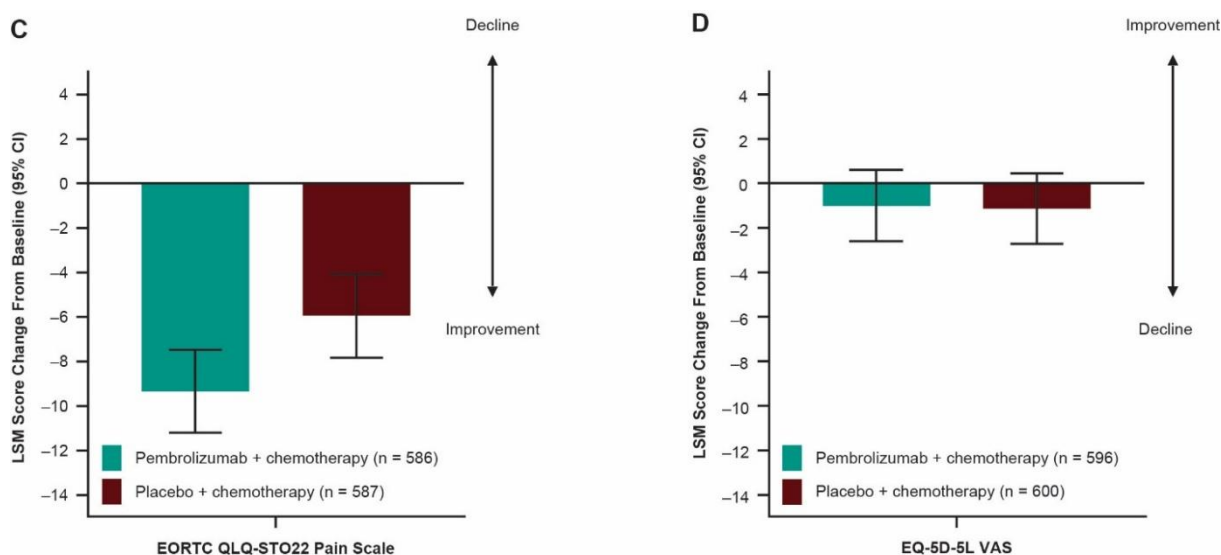


Źródło: Lowery 2025.

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

Wykres 2. Średnia zmiana wyniku po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; podskala bólu oceniana w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-STO22 oraz EQ-5D-5L VAS; analiza w populacji pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-859 (Lowery 2025).



Źródło: Lowery 2025.

W ramach analizy pacjentów z CPS ≥ 1 , podczas 18-tygodniowego leczenia PEMBRO+CTH albo PBO+CTH w obu grupach chorych obserwowano utrzymanie jakości życia (EORTC QLQ-C30: GHS/QoL, EQ-5D-5L VAS) na względnie stabilnym poziomie. Zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie kontrolnej w tym czasie nastąpił niewielki spadek w zakresie funkcjonowania fizycznego i pełnienia ról społecznych. W trakcie terapii obserwowano również zmniejszenia natężenia bólu (ocena w ramach EORTC QLQ-STO22), a redukcja dolegliwości była wyraźniejsza w grupie leczonej PEMBRO+CTH w porównaniu do kontroli.

W kolejnej tabeli przedstawiono dostępne dane dotyczące czasu do potwierdzonego pogorszenia (TTD) wybranych aspektów jakości życia, wśród pacjentów z CPS ≥ 1 .

Tabela 2. Czas do pogorszenia (TTD); wybrane domeny oceniane w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i podskala bólu oceniana w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-STO22, analiza w populacji pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-859, PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Lowery 2025).

Parametr	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+ CTH vs PBO+ CTH
	Mediana TTD (95% CI) [mies.]	Mediana TTD (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	NO (NDO; NDO) [N=576]	NO (14,5; NDO) [N=586]	0,95 (0,77; 1,18)
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	19,4 (12,8; NDO) [N=576]	NO (14,5; NDO) [N=586]	1,00 (0,82; 1,23)

Parametr	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+ CTH vs PBO+ CTH
	Mediana TTD (95% CI) [mies.]	Mediana TTD (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
EORTC QLQ-C30: pełnienie ról społecznych	23,6 (12,1; NDO) [N=576]	11,8 (9,4; NDO) [N=586]	0,94 (0,77; 1,14)
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	NO (NDO; NDO) [N=576]	NO (NDO; NDO) [N=586]	0,99 (0,81; 1,22)
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	NO (NDO; NDO) [N=576]	NO (24,1; NDO) [N=586]	1,04 (0,84; 1,31)
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	NO (NDO; NDO) [N=546]	NO (NDO; NDO) [N=546]	0,71 (0,52; 0,96)

NO – nie osiągnięto; NDO – niemożliwe do oceny.

Dla większości ocenianych aspektów jakości życia, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEMBO+CTH vs PBO+CTH w zakresie czasu do pogorszenia (TTD). Jedyne istotne różnice dotyczyły czasu do istotnego pogorszenia w zakresie nasilenia bólu (EORTC QLQ-STO22), który był znacznie dłuższy w grupie leczonej PEMBRO+CTH niż w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne dane dotyczące odsetków pacjentów uzyskujących poprawę, stabilizację stanu albo pogorszenie w zakresie wybranych parametrów ocenianych w kwestionariuszach EORTC QLQ-C30 i QLQ-STO22.

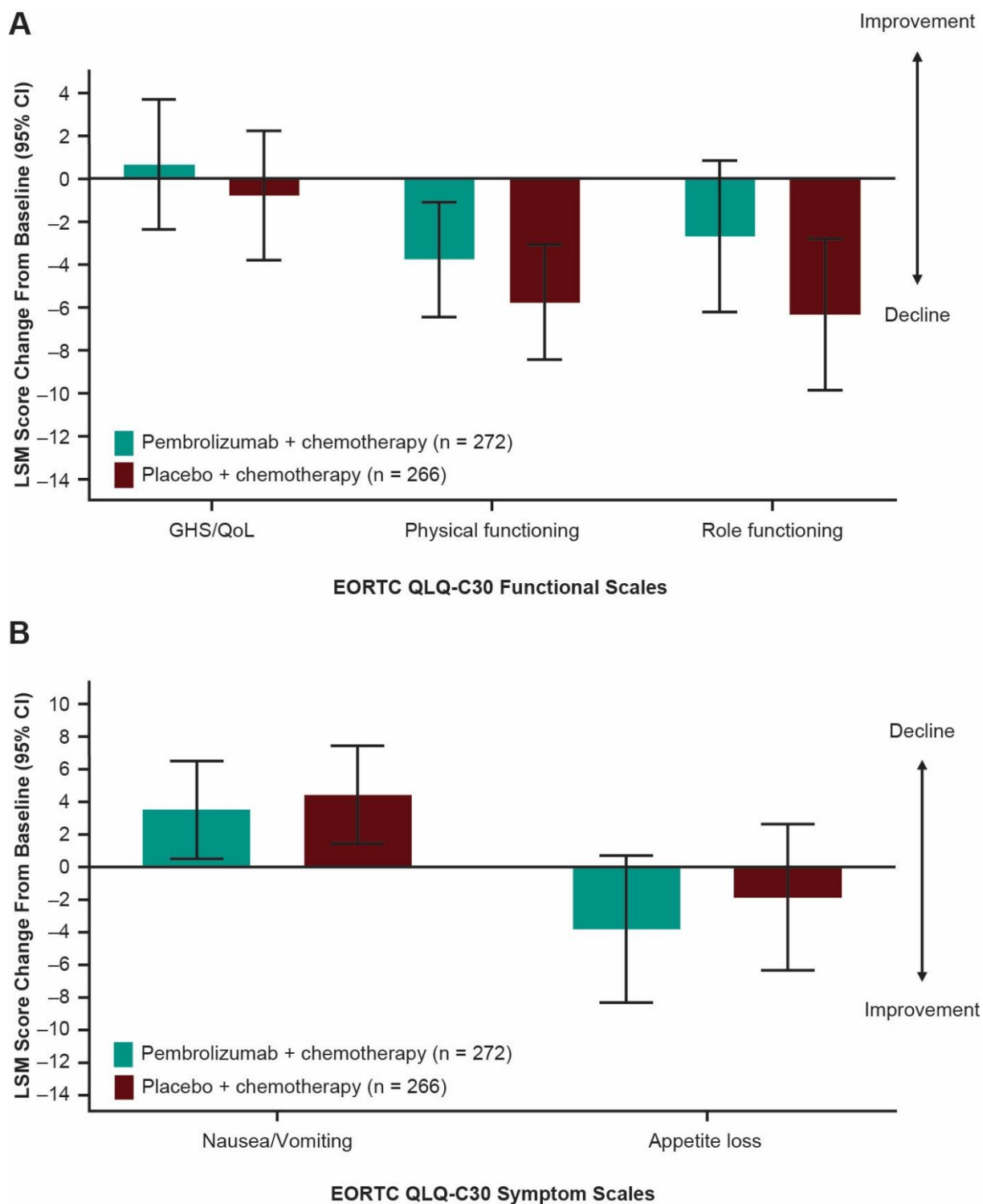
Tabela 3. Liczba pacjentów uzyskujących poprawę, stabilizację stanu albo pogorszenie – wybrane domeny oceniane w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i podskala bólu oceniana w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-STO22; analiza w populacji pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-859, PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Lowery 2025).

Parametr	PEMBRO+CTH					PBO+CTH				
	poprawa	stan stabilny	pogorszenie	nie potwierdzono	brak danych	poprawa	stan stabilny	pogorszenie	nie potwierdzono	brak danych
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	35,1%	37,5%	15,9%	2,8%	8,7%	31,5%	40,7%	17,8%	2,7%	7,3%
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	17,6%	52,8%	19,1%	1,8%	8,7%	17,0%	53,3%	20,3%	2,0%	7,3%
EORTC QLQ-C30: pełnienie ról społecznych	23,9%	44,6%	20,6%	2,2%	8,7%	21,2%	46,0%	22,8%	2,7%	7,3%
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	23,1%	46,3%	18,7%	3,2%	8,7%	23,3%	50,5%	16,5%	2,3%	7,3%
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	31,9%	44,0%	12,4%	3,0%	8,7%	33,0%	41,3%	15,8%	2,5%	7,3%

Parametr	PEMBRO+CTH					PBO+CTH				
	poprawa	stan sta- bilny	pogorsze- nie	nie po- twier- dzono	brak da- nych	poprawa	stan sta- bilny	pogorsze- nie	nie po- twier- dzono	brak da- nych
EORTC QLQ- STO22: pod- skala: ból	37,0%	40,4%	6,6%	3,0%	13,0%	31,5%	43,8%	9,3%	2,7%	12,6%

Dodatkowo, poniżej zamieszczono dane dotyczące wyodrębnionej z analizowanej grupy chorych subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 10 : pochodzące z publikacji *Lowery 2025* wykresy z danymi dla średniej zmiany wyniku po 18 tygodniach, dla wybranych domen ocenianych w ramach badanych kwestionariuszy oraz tabele zawierające zaczerpnięte z tej publikacji dane odnośnie pozostałych ocenianych parametrów.

Wykres 3. Średnia zmiana wyniku po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; wybrane domeny oceniane w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30; analiza w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 10 ; badanie KEYNOTE-859 (Lowery 2025).

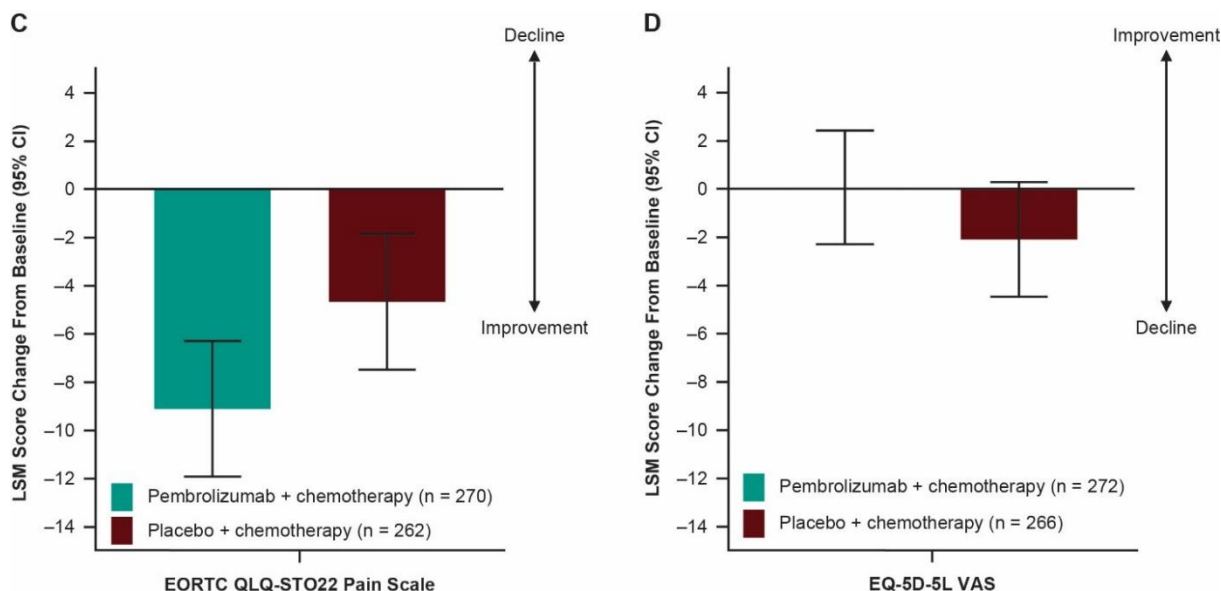


Źródło: Lowery 2025.

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

Wykres 4. Średnia zmiana wyniku po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; podskala bólu oceniana w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-STO22 oraz EQ-5D-5L VAS; analiza w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 10 ; badanie KEYNOTE-859 (Lowery 2025).



Źródło: Lowery 2025.

Tabela 4. Czas do pogorszenia (TTD); wybrane domeny oceniane w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i podskala bólu oceniana w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-STO22, analiza w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 10 ; badanie KEYNOTE-859, PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Lowery 2025).

Parametr	PEMBRO+CTH	PBO+CTH	PEMBRO+ CTH vs PBO+ CTH
	Mediana TTD (95% CI) [mies.]	Mediana TTD (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	NO (NDO; NDO) [N=264]	NO (NDO; NDO) [N=259]	0,80 (0,58; 1,10)
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	NO (10,1; NDO) [N=264]	NO (NDO; NDO) [N=259]	0,89 (0,66; 1,21)
EORTC QLQ-C30: pełnienie ról społecznych	NO (12,8; NDO) [N=264]	NO (7,6; NDO) [N=259]	0,79 (0,59; 1,06)
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	NO (18,7; NDO) [N=264]	NO (16,5; NDO) [N=259]	0,95 (0,70; 1,28)
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	NO (NDO; NDO) [N=264]	NO (24,1; NDO) [N=259]	0,80 (0,57; 1,11)
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	NO (NDO; NDO) [N=249]	NO (NDO; NDO) [N=241]	0,60 (0,38; 0,95)

NO – nie osiągnięto; NDO – niemożliwe do oceny.

Tabela 5. Liczba pacjentów uzyskujących poprawę, stabilizację stanu albo pogorszenie – wybrane domeny oceniane w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i podskala bólu oceniana w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-STO22; analiza w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 10 ; badanie KEYNOTE-859, PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Lowery 2025).

Parametr	PEMBRO+CTH					PBO+CTH				
	poprawa	stan stabilny	Pogorszenie	nie potwierdzono	brak danych	poprawa	stan stabilny	pogorszenie	nie potwierdzono	brak danych
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL	41,9%	35,7%	12,9%	1,8%	7,7%	29,3%	42,1%	18,4%	2,6%	7,5%
EORTC QLQ-C30: funkcjonowanie fizyczne	20,2%	54,8%	15,8%	1,5%	7,7%	18,0%	51,9%	20,7%	1,9%	7,5%
EORTC QLQ-C30: pełnienie ról społecznych	28,3%	47,8%	14,7%	1,5%	7,7%	20,3%	44,7%	24,8%	2,6%	7,5%
EORTC QLQ-C30: podskala: nudności/wymioty	23,2%	49,3%	17,6%	2,2%	7,7%	16,9%	56,4%	16,5%	2,6%	7,5%
EORTC QLQ-C30: podskala: spadek apetytu	36,0%	42,3%	11,4%	2,6%	7,7%	26,7%	45,5%	17,3%	3,0%	7,5%
EORTC QLQ-STO22: podskala: ból	39,0%	40,4%	4,8%	2,6%	13,2%	29,3%	44,1%	10,6%	3,0%	12,9%

W wykonanej analizie, wykazano, że wśród pacjentów z wcześniej nieleczonym HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, podczas terapii pembrolizumabem i chemioterapią nie obserwowano pogorszenia jakości życia, a dołączenie pembrolizumabu do schematu leczenia, wywierało podobny wpływ na HRQoL jak placebo – takie zależności utrzymywały się niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej.

W publikacji Ajani 2025 przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego z NMA oceniającego terapie z udziałem wybranych inhibitorów PD-1 (pembrolizumab, niwolumab, tislelizumab) stosowane w pierwszej linii leczenia pacjentów z HER2-ujemnym, neresekcyjnym miejscowo zaawansowanym albo przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego, w ocenie uwzględniono 5 badań z randomizacją, w tym 2 badania oceniające PEMBRO+CTH (KEYNOTE-859, KEYNOTE-062), 2 próby dla NIWO+CTH (ATTRACTION-4, CheckMate 649) i 1 badanie, w którym ocenianą interwencją był tislelizumab + chemioterapia (RATIONALE-305). Ze względu na brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wybrane terapie, autorzy wykonali

metaanalizę sieciową, w ramach której przeprowadzono pośrednie porównania efektów stosowania badanych interwencji, wykorzystując wyniki opublikowanych badań RCT. We wszystkich badaniach kontrolę stanowiła chemioterapia + placebo, co pozwoliło na utworzenie sieci porównań. W wykonanych analizach uwzględniono ocenę najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, ogólna odpowiedź na leczenie) oraz analizę bezpieczeństwa.

W ramach wykonanych analiz wykazano, że wszystkie aktywne terapie (z udziałem niwolumabu, pembrolizumabu, tislelizumabu) wykazywały istotnie wyższą skuteczność niż standardowa chemioterapia (+ placebo) w leczeniu pacjentów z wcześniej nieleczonym HER2-ujemnym, zaawansowanym/przerzutowym rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Nie obserwowano różnic pomiędzy poszczególnymi inhibitorami PD-1 w zakresie wpływu na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) i prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR). W ramach oceny bezpieczeństwa, odnotowano znamienne wyższe ryzyko występowania TRAEs podczas stosowania niwolumabu z chemioterapią, w porównaniu do terapii tislelizumab + CTH, nie wykazano natomiast istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy pembrolizumabem z pozostałymi badanymi inhibitorami PD-1. Wyniki analiz skuteczności były spójne – porównywalną skuteczność badanych interwencji obserwowano zarówno w populacji całkowitej, niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1, jak i w grupach wykazujących ekspresję tego markera w guzie.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki *Ajani 2025* z punktu widzenia analizy własnej – porównanie skuteczności PEMBRO+CTH i NIWO+CTH, w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance guza.

Tabela 6. Porównanie skuteczności klinicznej PEMBRO+CTH vs NIWO+CTH w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (*Ajani 2025*).

Populacja	Porównanie	HR (95% CI)
OS		
TAP $\geq 1\%$ /CPS ≥ 1	PEMBRO+CTH vs NIWO+CTH	1,02 (0,88; 1,19) ¹
TAP $\geq 5\%$ /CPS ≥ 5	PEMBRO+CTH vs NIWO+CTH	1,00 (0,81; 1,23) ²
PFS		
TAP $\geq 1\%$ /CPS ≥ 1	PEMBRO+CTH vs NIWO+CTH	1,02 (0,86; 1,20) ³
TAP $\geq 5\%$ /CPS ≥ 5	PEMBRO+CTH vs NIWO+CTH	0,99 (0,79; 1,23)

1 obliczone na podstawie dostępnych danych, w publikacji *Ajani 2025* przedstawiono wynik dla porównania NIWO+CTH vs PEMRBO+CTH: HR = 0,98 (95% CI: 0,84; 1,14);

2 obliczone na podstawie dostępnych danych, w publikacji *Ajani 2025* przedstawiono wynik dla porównania NIWO+CTH vs PEMRBO+CTH: HR = 1,00 (95% CI: 0,81; 1,23);

3 obliczone na podstawie dostępnych danych, w publikacji *Ajani 2025* przedstawiono wynik dla porównania NIWO+CTH vs PEMRBO+CTH: HR = 0,98 (95% CI: 0,83; 1,16).

Należy zauważyć, że w przeglądzie *Ajani 2025* jako dane źródłowe wykorzystano wyniki tych samych badań, jakie włączono do przeglądów systematycznych uwzględnionych w przedłożonej Analizie Klinicznej i uzyskano zbliżone wyniki, które nie zmieniają wnioskowania raportu, również wskazując na porównywalną skuteczność leczenia z udziałem pembrolizumabu i niwolumabu w populacji docelowej.

Odnosząc się do prośby o uwzględnienie zaktualizowanej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda poniżej zamieszczamy porównanie zmian wprowadzonych w dokumencie zatwierdzonym 17 listopada 2025 r. (*ChPL Keytruda 17/11/2025*) względem dokumentu złożonego wraz z analizami zatwierdzonego 19 czerwca 2025 r. (*ChPL Keytruda 19/06/2025*).

Fragment ChPL	Omówienie zmian	Wpływ zmian na wnioskowanie w ramach złożonych analiz
Sekcja 1,2,3	Wprowadzenie nowej postaci farmaceutycznej i drogi podania produktu leczniczego tj. roztworu do wstrzykiwań w dwóch dawkach: 395 mg (fiolka 2,4 ml) i 790 mg (fiolka 4,8 ml).	Brak wpływu
Sekcja 4.1	Dodanie nowego wskazania w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC): Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .	Brak wpływu
Sekcja 4.2	Dodanie schematów dawkowania dla roztworu do wstrzykiwań w związku z wprowadzeniem nowej postaci leku.	Brak wpływu
Sekcja 4.8	Rozszerzenie opisu działań niepożądanych o zdarzenia specyficzne dla nowej drogi podania.	Brak wpływu
Sekcja 5.1.	Aktualizacja danych dotyczących skuteczności klinicznej poprzez dodanie wyników badania KEYNOTE-689 dotyczącego nowego wskazania w leczeniu HNSCC oraz badania MK-3475A-D77 porównującego farmakokinetkę i skuteczność formy podskórnej z dożylną.	Brak wpływu

2.1 Uwaga 2

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym.

W związku z oceną produktu leczniczego Tevimbra (tislezumab) w ramach programu lekowego B.58 i uzyskaniu pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości⁵ i rekomendacji Prezesa AOTMiT, a także trwającą obecnie oceną Agencji we wskazaniu zbliżonym do ocenianego produktu Vyloy (zolbetuksymab), zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie jako komparatorów, obok aktualnie refundowanego w

ramach programu lekowego B.58, niwolumabu, również wyżej wymienionych technologii. Ich uwzględnienie, należy również uznać za zasadne w świetle aktualnych wytycznych klinicznych.

2.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W odpowiedzi na uwagę dotyczącą konieczności uwzględnienia produktów leczniczych Tevimbra (tislelizumab) oraz Vyloy (zolbetuksymab), jako dodatkowych komparatorów w analizach należy stwierdzić, że wniosek ten jest niezasadny w świetle obowiązujących przepisów prawa oraz wytycznych metodologicznych.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, dobór komparatora nie jest dowolny, lecz ściśle zdefiniowany. W Rozporządzeniu wskazano, że analiza kliniczna powinna zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. Natomiast zgodnie z dokumentem Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) wybór technologii odniesienia musi odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną w warunkach polskich. Wytyczne AOTMiT precyzują: „istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”.

Kluczowym kryterium uznania technologii za komparator (technologię opcjonalną) jest więc fakt jej aktualnego finansowania ze środków publicznych w momencie złożenia analiz. Sam fakt pozytywnej oceny Agencji czy trwającego procesu refundacyjnego lub objęcia refundacją w późniejszym okresie po złożeniu wniosku nie jest tożsamy ze spełnieniem kryteriów dla komparatorów. Takie leki nie stanowią bowiem rzeczywistej praktyki klinicznej w momencie złożenia wniosku, a zatem nie spełniają wymogów formalnych stawianych komparatorom.

Produkt leczniczy Tevimbra (tislelizumab), mimo uzyskania pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości, na moment przeprowadzania niniejszych analizy nie znajdował się w obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Rozpoczęcie finansowanie dla tego leku jest zaplanowane od 1 stycznia 2026 r., a więc dopiero po tej dacie rozpoczną się prace nad umożliwieniem chorym włączenia do programu lekowego dedykowanego tej terapii i od tego momentu zacznie on wpływać na rzeczywistą praktykę kliniczną.

Z kolei produkt leczniczy Vyloy (zolbetuksymab) znajduje się obecnie dopiero na etapie oceny, nie posiadając nawet stanowiska Rady Przejrzystości ani rekomendacji Prezesa AOTMiT. Traktowanie jako

komparatora technologii, której proces oceny nie został zakończony, również nie jest właściwe w kontekście obowiązujących regulacji prawnych i wytycznych.

W konsekwencji, w świetle przytoczonych regulacji prawnych i wytycznych AOTMiT, rozszerzenie zakresu analizy o wskazane technologie nie znajduje uzasadnienia merytorycznego. Przedłożone do oceny analizy zostały przeprowadzone prawidłowo, z uwzględnieniem komparatorów stanowiących realną, finansowaną ze środków publicznych praktykę kliniczną w dniu złożenia wniosku.

3 Uwagi do analizy klinicznej (AKL)

3.1 Uwaga 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia) oraz zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

3.1.1 Podpunkt a

W ramach porównania pośredniego, dla pembrolizumabu (PEM) uwzględniono wyłącznie wyniki badania KEYNOTE-859 wskazując na dostępność danych dla subpopulacji CPS ≥ 5 . Jednocześnie z uwagi na brak spójności wyników w zakresie OS i PFS w badaniach KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062, brak uwzględnienia danych z badania KEYNOTE-062 powinien zostać szerzej przeanalizowany wraz oceną przyczyn braku zgodności wyników i ich potencjalnym wpływie na wyniki porównania pośredniego.

3.1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Jedynym powodem uwzględnienia w porównaniu pośrednim tylko wyników badania KEYNOTE-859 był fakt dostępności wyników dla podgrupy CPS ≥ 5 , która stanowi populację docelową dla niwolumabu (który był oceniany jako komparator), i stanowiła całą populację badania CheckMate 649. Dysponując danymi w zgodnych populacjach, uznano taką analizę za najbardziej wiarygodną i wystarczającą do porównania skuteczności obu ocenianych terapii.

Należy zwrócić uwagę, że wynik badania *KEYNOTE-859* dla chorych z CPS ≥ 1 raportowany w ramach głównej analizy, był zgodny z wynikiem dla podgrupy CPS ≥ 5 , przedstawionym w dokumencie *EPAR 2023* i wykorzystanym następnie w porównaniu pośrednim: HR dla OS wynosiło odpowiednio 0,74 (95% CI: 0,65; 0,84) dla populacji CPS ≥ 1 oraz 0,70 (95% CI: 0,60; 0,82) dla populacji CPS ≥ 5 , natomiast HR dla PFS wyniósł odpowiednio dla tych populacji 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82) oraz 0,69 (95% CI: 0,58; 0,81). W obu przypadkach obserwowano więc ten sam kierunek efektu i istotność statystyczną, co może wskazywać, że uwzględnienie w porównaniu pośrednim wyników dla szerszej podgrupy (CPS ≥ 1 po stronie pembrolizumabu) powinno prowadzić do podobnych wniosków, co analiza w zgodnych populacjach (CPS ≥ 5).

Natomiast porównując wyniki badań *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062* trudno mówić o ich niespójności – owszem, wyniki badania *KEYNOTE-062* nie były znamienne statystycznie, jednak prezentowały ten sam kierunek efektu, a brak obserwowanej istotności wynikał najprawdopodobniej z ponad 2-krotnie mniejszej liczby badań *KEYNOTE-062* (507 vs 1235), niż z innych czynników różnicujących obie te próby. Tezę tę potwierdzają wyniki przeprowadzonych metaanaliz: zarówno w ocenie OS, jak i PFS testy heterogeniczności ocenianych badań nie były znamienne statystycznie, co pozwalało na przeprowadzenie metaanalizy w oparciu o model *fixed*, zakładający, że poszczególne badania oceniają ten sam efekt, a różnice w oszacowaniu tego efektu pomiędzy badaniami wynikają jedynie z losowego procesu wyboru próby w każdym z nich. Wyniki metaanaliz zarówno dla OS, jak i dla PFS wskazywały na istotną korzyść po zastosowaniu pembrolizumabu w porównaniu z leczeniem kontrolnym, odpowiednio HR = 0,77 (95% CI: 0,69; 0,86) oraz HR = 0,76 (95% CI: 0,68; 0,84).

Przyjęcie w obliczeniach porównania pośredniego wyników metaanaliz obu badań dla pembrolizumabu, w populacji CPS ≥ 1 , nie zmieniało wnioskowania płynącego z porównania pośredniego – wciąż obserwowano brak istotnych różnic pomiędzy pembrolizumabem a niwolumabem, zarówno w zakresie OS: HR = 1,08 (95% CI: 0,91; 1,30), jak i w zakresie PFS, HR = 1,11 (95% CI: 0,93; 1,33). Podobnie, nie obserwowano zmiany w istotności wyniku, gdy w obliczeniach porównania pośredniego dla ORR uwzględniono wynik metaanalizy badań *KEYNOTE-859* oraz *KEYNOTE-062*: RB = 0,94 (95% CI: 0,79; 1,11).

Uwzględnienie danych z badania *KEYNOTE-062* nie zmieniało więc wnioskowania płynącego z prowadzonego porównania pośredniego, pomimo potencjalnie większej heterogeniczności wynikającej z konieczności uwzględnienia szerszej populacji po stronie pembrolizumabu w przypadku tych obliczeń.

3.1.2 Podpunkt b

Jako wspólny komparator dla porównania pośredniego PEM vs NIW uwzględniono chemioterapię (CHT). Jednocześnie w badaniu KEYNOTE-859 w ramach schematów CHT stosowano głównie schematy CAPOX (85%) oraz FP. Natomiast w badaniu CheckMate uwzględnionym dla NIW, ok. 50% pacjentów stosowało go w skojarzeniu z FOLFOX oraz CAPOX. W AKL wskazano, że „Różnice te mogły potencjalnie wpływać na wyniki porównania pośredniego, ale istotność takiego wpływu pozostaje nieznana – ogólnie zakłada się, że poszczególne schematy chemioterapii mają podobne działanie (...). Jednocześnie biorąc pod uwagę, iż oksaliplatyna stanowi terapię preferencyjną względem cisplatyny (NCCN 2025), potencjalne różnice, szczególnie w zakresie profilu bezpieczeństwa oraz ocena ich wpływu na wyniki porównania pośredniego powinna zostać poszerzona.

3.1.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W przypadku oceny skuteczności klinicznej, w zakresie PFS, OS oraz odpowiedzi na leczenie, obserwowano podobne wielkości efektów w grupach kontrolnych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim, co może wskazywać na zaniedbywalny wpływ rodzaju stosowanej chemioterapii na wyniki oceny skuteczności klinicznej: mediany OS w grupach chemioterapii badań KEYNOTE-859 oraz CheckMate-649 wynosiły odpowiednio 11,5 (95% CI: 10,3; 12,5) oraz 11,1 (95% CI: 10,1; 12,1), mediany PFS – odpowiednio 5,6 (95% CI: 5,4; 5,9) oraz 6,1 (95% CI: 5,6; 6,9), natomiast odsetek ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniósł w przypadku chemioterapii stosowanej w ramach obu badań odpowiednio 44,1% oraz 45,1%.

W przypadku oceny bezpieczeństwa rzeczywiście, różnice w schematach chemioterapii mogły być bardziej widoczne, szczególnie w przypadku tych zdarzeń niepożądanych, dla których porównanie pośredniego obliczano na podstawie metaanalizy wyników badań KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062, gdyż w tym drugim z badań wszyscy pacjenci otrzymywali schematy oparte na cisplatynie, w odróżnieniu od pozostałych badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim, w których znaczna większość (85% w badaniu KEYNOTE-859, 100% w badaniu CheckMate-649) pacjentów otrzymywała schematy oparte na oksaliplatynie. Ewentualny wpływ tych różnic na bezpieczeństwo pembrolizumabu byłby jednak konserwatywny: z uwagi na potencjalnie gorszy profil bezpieczeństwa cisplatyny, po stronie badań dla pembrolizumabu obserwowano by potencjalnie więcej zdarzeń niepożądanych, szczególnie przy uwzględnieniu badania KEYNOTE-062. Niemniej jednak, w prowadzonym porównaniu pośrednim, w większości przypadków nie odnotowano istotnej heterogeniczności w metaanalizach danych z badań KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062 dla ocenianych zdarzeń niepożądanych – wyjątek stanowiły zdarzenia zmęczenia,

neuropatii obwodowej oraz wymiotów, gdzie rzeczywiście obserwowano różnice w efekcie pomiędzy metaanalizowanymi badaniami (wzrost ryzyka po stronie pembrolizumabu w przypadku neuropatii oraz zmęczenia, spadek w przypadku wymiotów w badaniu KEYNOTE-062), jednak w każdym z tych przypadków wynik porównania pośredniego wskazywał na brak różnic pomiędzy pembrolizumabem a niwolumabem w ryzyku wystąpienia tych zdarzeń.

3.1.3 Podpunkt c

Wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w AKL na podstawie wyników badania KEYNOTE-062. Jednocześnie w AE do oszacowania użyteczności wykorzystane dane z badania KEYNOTE-859 uzyskane dla podgrupy z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . W związku z powyższym, AKL należy uzupełnić o wyniki dot. jakości życia raportowane w badaniu KEYNOTE-859.

3.1.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Wspomniane przez Agencję dane pochodzące z badania KEYNOTE-859, to dane niepublikowane, które zostały uwzględnione w Analizie Ekonomicznej w innym celu niż porównanie PEMBRO+CTH z kontrolą, a biorąc pod uwagę sposób prezentacji tych danych (użyteczności w podziale na stany zdrowotne modelu ekonomicznego, tj. w okresie wolnym od progresji choroby oraz okresie po wystąpieniu progresji), ich wykorzystanie w Analizie Klinicznej, z oceną porównawczą efektów stosowania badanych interwencji na ich podstawie było niemożliwe.

Dodatkowo, należy zauważyć, że na prośbę Agencji o aktualizację przeglądu i uwzględnienie nowych dowodów opublikowanych po dacie złożenia wniosku, w niniejszym dokumencie zamieszczono już dane dotyczące szczegółowej oceny HRQoL u pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-859, z wyodrębnieniem wyników dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 – opis publikacji Lowery 2025, przedstawiony w rozdziale 2.1.1.

3.1.4 Podpunkt d

W ramach prezentacji wyników raportowanych w analizie klinicznej nie wskazano informacji na temat istotności klinicznej oraz zakresu wyników (wartość MCID) dla uwzględnionych punktów końcowych, w przypadku których można wnioskować o równorzędności lub przewadze klinicznej ocenianej interwencji.

3.1.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W badaniu KEYNOTE-859 analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) leczenia pembrolizumabem dodanym do terapii standardowej nad leczeniem standardowym w odniesieniu do dwóch równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych: przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *Progression-Free Survival*) oraz jednego kluczowego drugorzędnego punktu końcowego: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR, z ang. *Objective Response*). Potwierdzono znamiennej wyższość pembrolizumabu w tym zakresie, w tym redukcję ryzyka zgonu w danym okresie czasu o 26%, progresji lub zgonu o 28% oraz zwiększenie prawdopodobieństwa ORR o 22%. W przypadku tych punktów końcowych nie ma ustalonej, powszechnie przyjętej wartości MCID.

W ramach analizy HRQoL prowadzonej w oparciu o wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 autorzy badania KEYNOTE-859 oceniali występowanie „poprawy” lub „pogorszenia” w zakresie danej domeny, zdefiniowanej jako zmiana (zwiększenie lub spadek) wyniku o ≥ 10 punktów, względem wartości wyjściowej, z potwierdzeniem takiej zmiany w następnym badaniu (Lowery 2025). Jest to punkt odcięcia dla minimalnej istotnej różnicy (MID, *minimally important difference*) dla EORTC QLQ-C30 zgodny z progiem zaproponowanym w pierwszych wytycznych oceny tego kwestionariusza, oznaczającym co najmniej umiarkowaną zmianę (EORTC 2001, Musoro 2023).

W ostatnim czasie pojawiają się dowody przemawiające za tym, że zamiast przyjęcia jednego kryterium istotności, wspólnego dla wszystkich parametrów EORTC QLQ-C30, bardziej odpowiednie może być zróżnicowanie progów odcięcia (MID), w zależności od ocenianej populacji (typ nowotworu), testowanej domeny i metody analizy, a także kierunku zmiany (Musoro 2023). Z tego względu, w oparciu o wyniki analizy opublikowanych badań klinicznych oceniających populacje pacjentów z różnymi typami nowotworów, zaproponowane zostały nowe progi MID, specyficzne dla ocenianego parametru i badanej populacji. W większości przypadków, wartości MID (różnice w obrębie grupy i różnice pomiędzy grupami) wahały się pomiędzy 5 a 10 punktami, jednak w niektórych przypadkach progi istotności mogły być nieco niższe (4 punkty) lub wyższe (18 punktów) (Musoro 2023, Musoro 2019, Koller 2022, Musoro 2020, Clarke 2024). Dotychczas stosowane zasady oceny (MID: 10 pkt., wartość wspólna dla wszystkich ocenianych parametrów) są łatwiejsze do zastosowania w praktyce klinicznej, a nowe, opublikowane dowody wspierają ich zastosowanie, pod warunkiem uwzględnienia pewnego ryzyka pominięcia niewielkich różnic punktowych, które mogą mieć znaczenie kliniczne (Musoro 2023).

Należy zaznaczyć, że w ramach wykonanych analiz nie uwzględniono oceny pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka i dla takiej grupy chorych nie zdefiniowano nowych progów MID, dopasowanych do

ocenianej domeny (Musoro 2023, Musoro 2019, Koller 2022, Musoro 2020). Jedynym punktem odniesienia dla oceny tych pacjentów pozostaje zatem standardowy próg odcięcia (MID) wynoszący 10 punktów, niezależnie od sytuacji.

Interpretacja modułów dodatkowych, opracowanych przez EORTC jako uzupełnienie ogólnego kwestionariusza QLQ-C30 (w tym specyficzny dla raka żołądka: EORTC QLQ-STO22) odbywa się w podobny sposób – standardowo, jako próg odcięcia przyjmuje się zmianę (zwiększenie lub spadek) wyniku o ≥ 10 punktów, co jest zgodne z podejściem zastosowanym przez autorów badania KEYNOTE-859 (Lowery 2025).

EQ-5D-5L VAS to narzędzie służące do określenia ogólnego stanu zdrowia pacjenta, które może być stosowane przez bardzo różnorodne grupy osób i nie istnieje jeden ustalony próg odcięcia dla minimalnej klinicznie istotnej zmiany wyniku, możliwy do zastosowania w każdym przypadku. Przy wyznaczaniu MID konieczne jest uwzględnienie wielu zmiennych, takich jak: badana populacja, choroba podstawowa i jej zaawansowanie czy stosowane leczenie, a także metody analizy (Cheng 2024, Al Sayah 2025). Wśród pacjentów onkologicznych, jako MID najczęściej przyjmuje się wartości mieszczące się w zakresie 7-12 punktów (Pickard 2007, McHorney 2020). Nie ma informacji na temat dokładnej wartości MID dla analizowanej populacji.

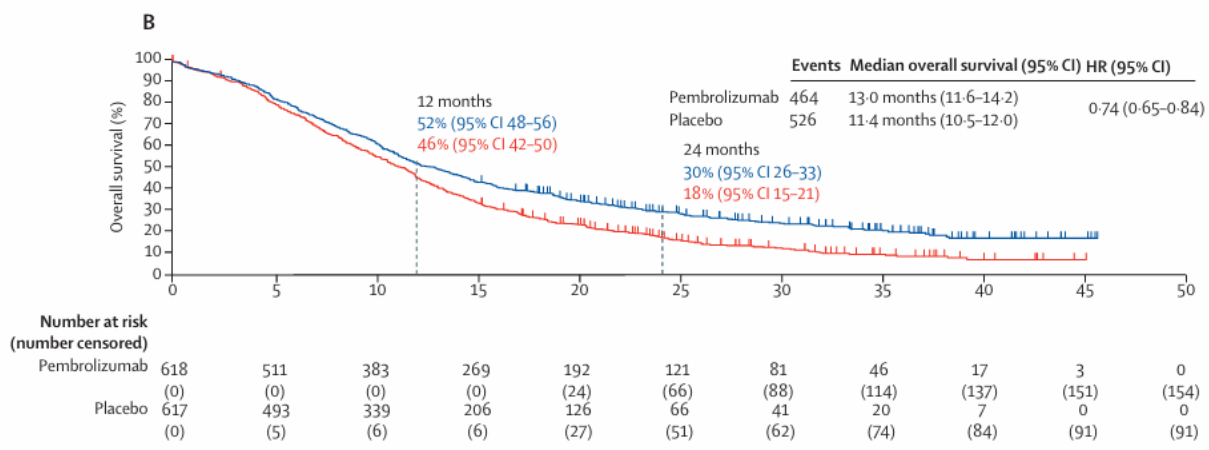
3.1.5 Podpunkt e

Prezentację wyników AKL należy uzupełnić o krzywe Kaplana-Meiera dot. przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS).

3.1.5.1 Odpowiedź wnioskodawcy

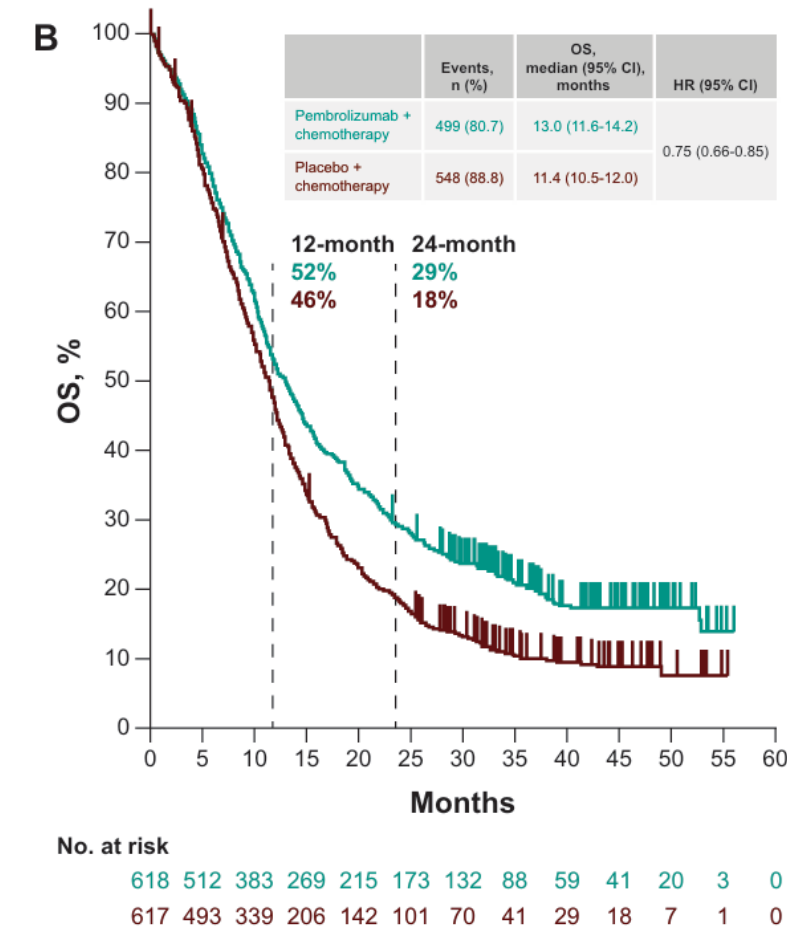
Na prośbę Agencji, poniżej zamieszczono wykresy krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS), które zaczerpnięto z publikacji źródłowych, włączonych do przeglądu (Rha 2023a, Rha 2024, Rha 2025, Shitara 2020, Wainberg 2022).

Wykres 5. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); analiza pacjentów z CPS ≥1; badanie KEYNOTE-859: analiza przeprowadzona przy medianie obserwacji 31,0 miesiąca; DCO 03.10.2022; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Rha 2023a).



Źródło: Rha 2023a.

Wykres 6. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); analiza pacjentów z CPS ≥1; badanie KEYNOTE-859: analiza uaktualniona, przeprowadzona przy medianie obserwacji 41,6 miesiąca; DCO 22.08.2023; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Rha 2024).

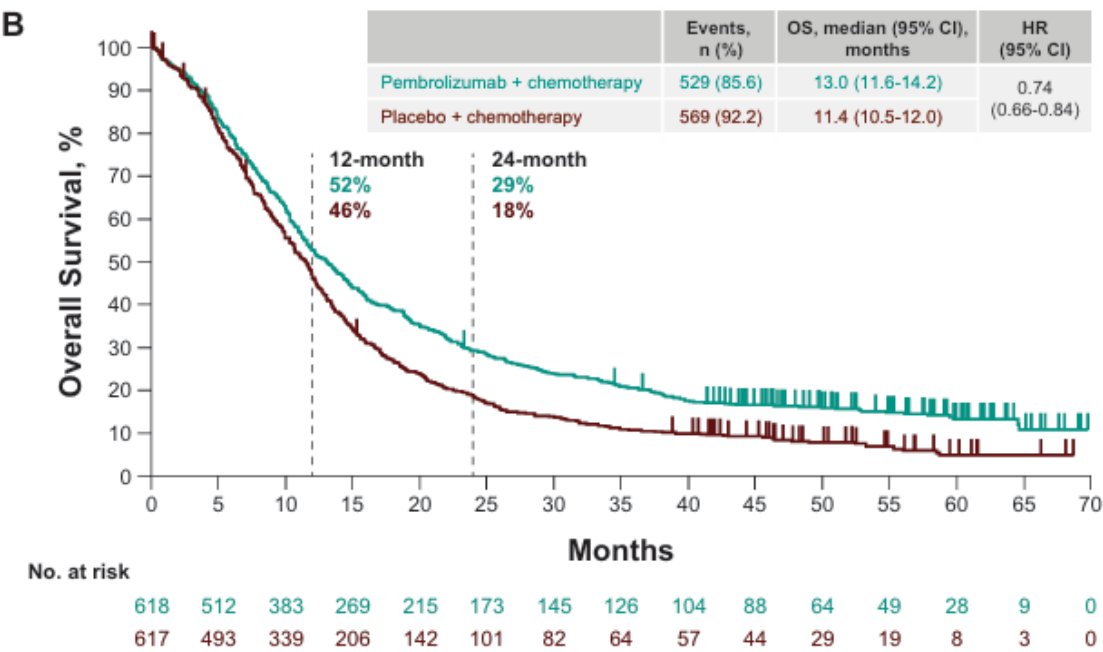


Źródło: Rha 2024.

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

Wykres 7. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); analiza pacjentów z CPS ≥1; badanie KEYNOTE-859: analiza uaktualniona, przeprowadzona przy medianie obserwacji 54,8 miesiąca; DCO 27.09.2024; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Rha 2025).

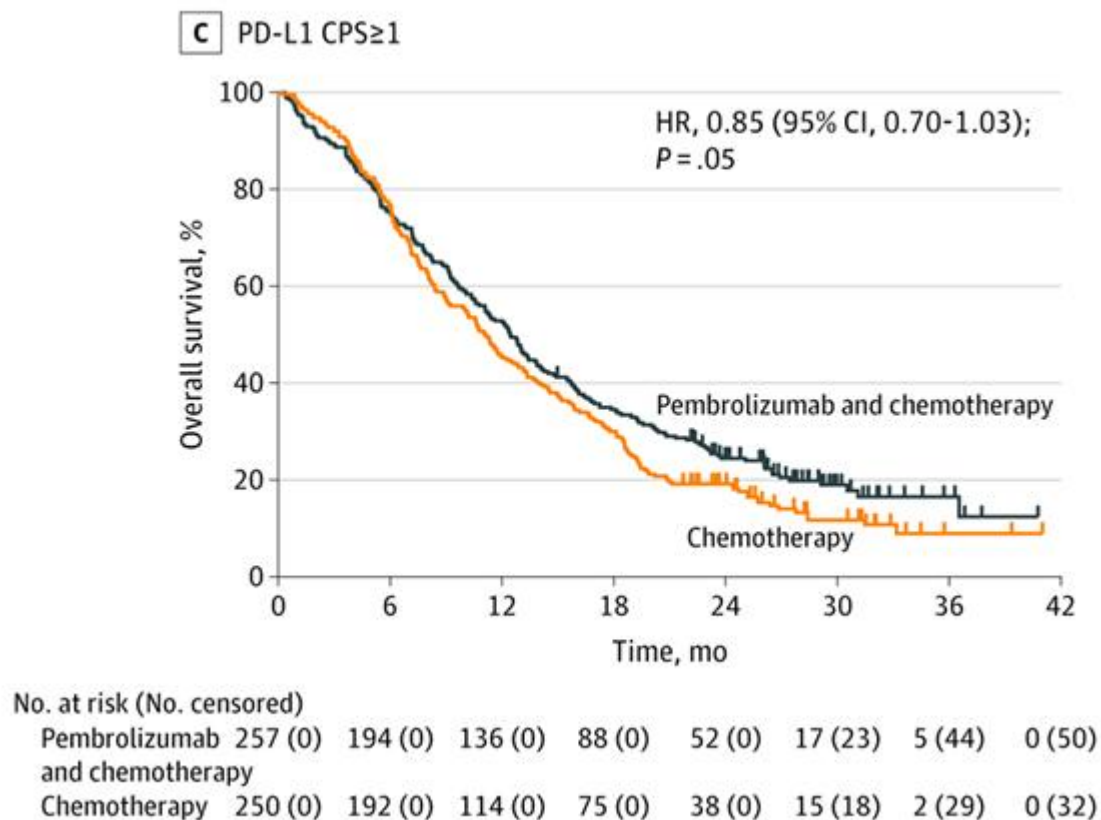


Źródło: Rha 2025.

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

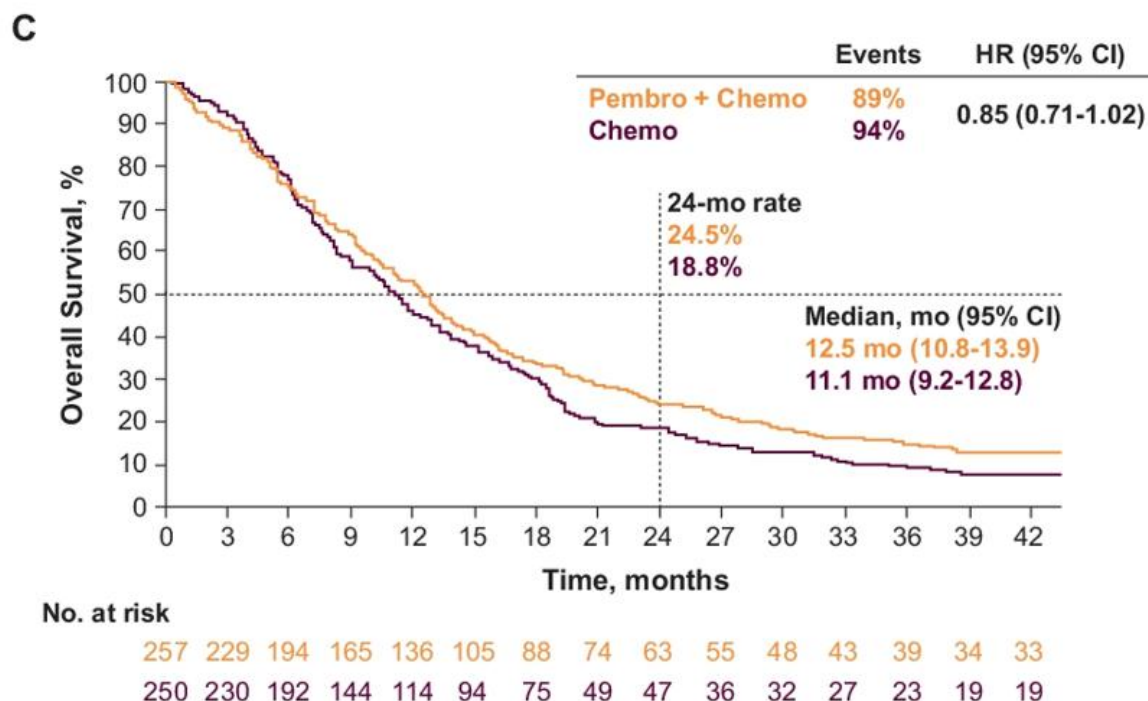
z chemioterapią w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1

Wykres 8. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-062: analiza końcowa, mediana obserwacji 29,4 miesiąca; DCO 26.03.2019; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Shitara 2020).



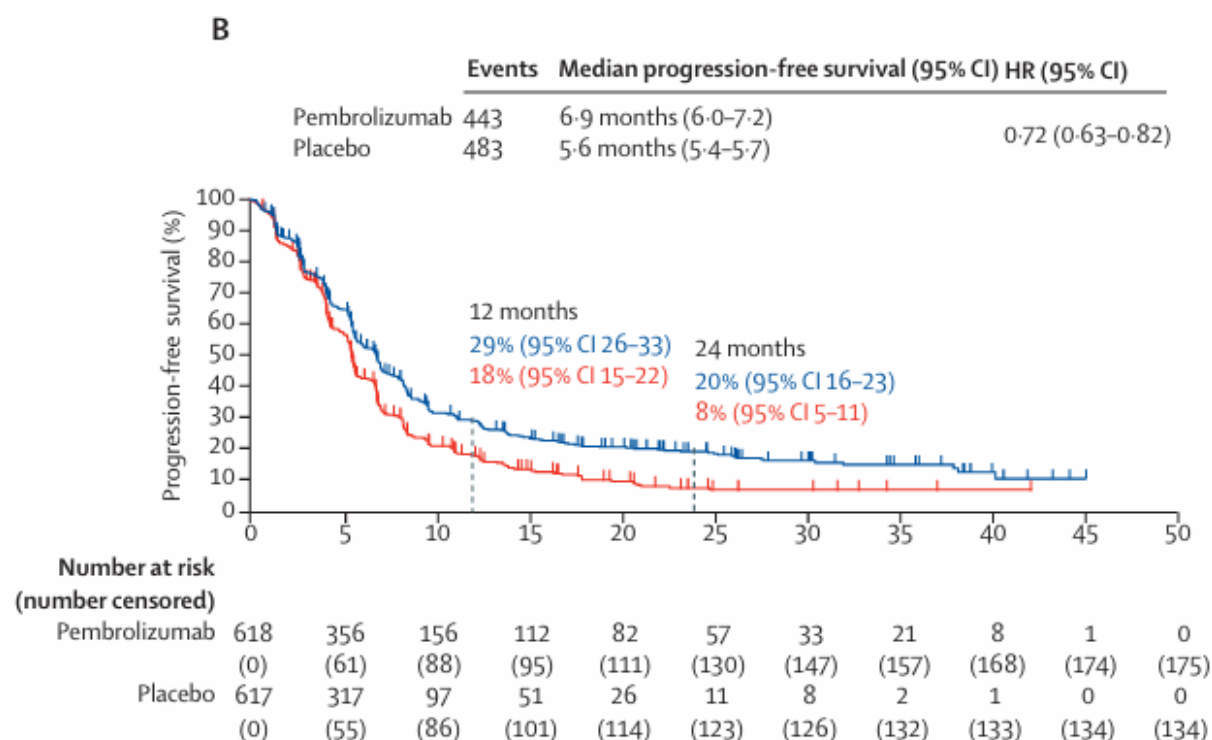
Źródło: Shitara 2020.

Wykres 9. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-062: analiza uaktualniona, mediana obserwacji 54,3 miesiąca; DCO 19.04.2021; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Wainberg 2022).



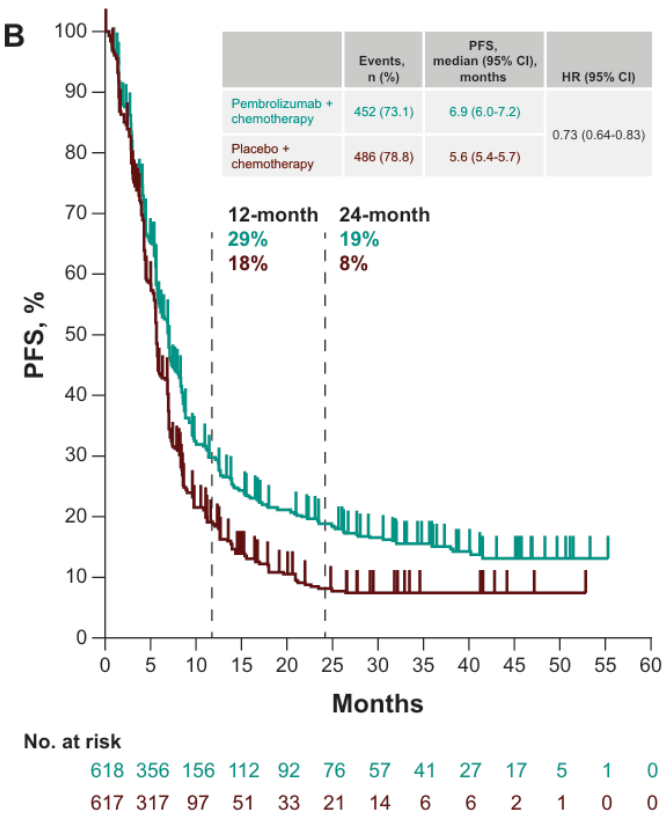
Źródło: Wainberg 2022.

Wykres 10. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-859: analiza przeprowadzona przy medianie obserwacji 31,0 miesiąca; DCO 03.10.2022; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (*Rha 2023a*).



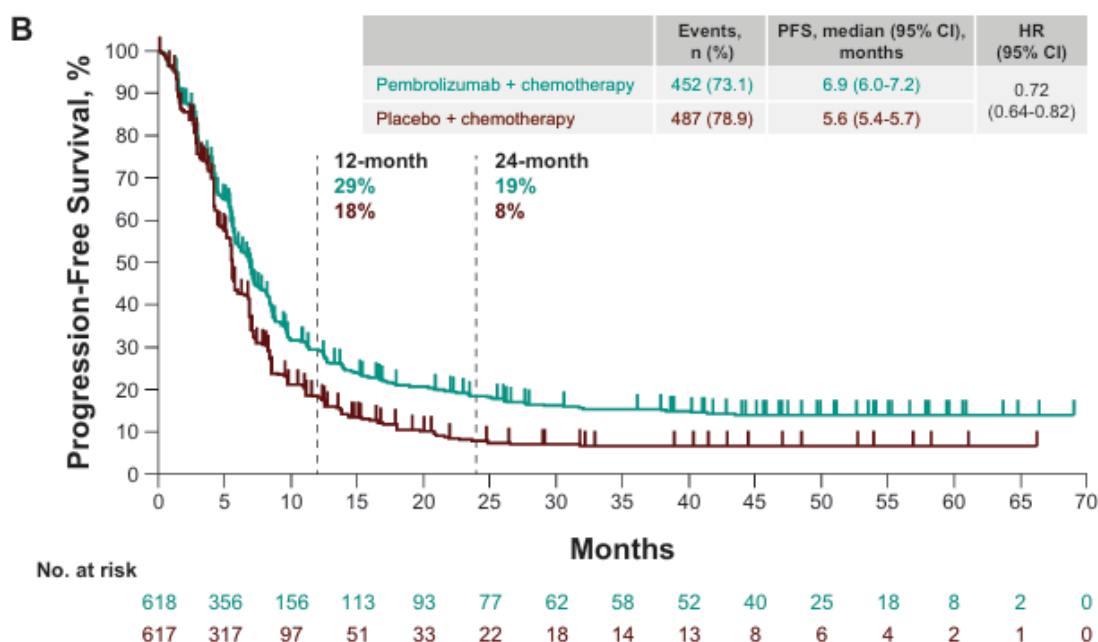
Źródło: *Rha 2023a*.

Wykres 11. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥1; badanie KEYNOTE-859: analiza uaktualniona, przeprowadzona przy medianie obserwacji 41,6 miesiąca; DCO 22.08.2023; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (*Rha 2024*).



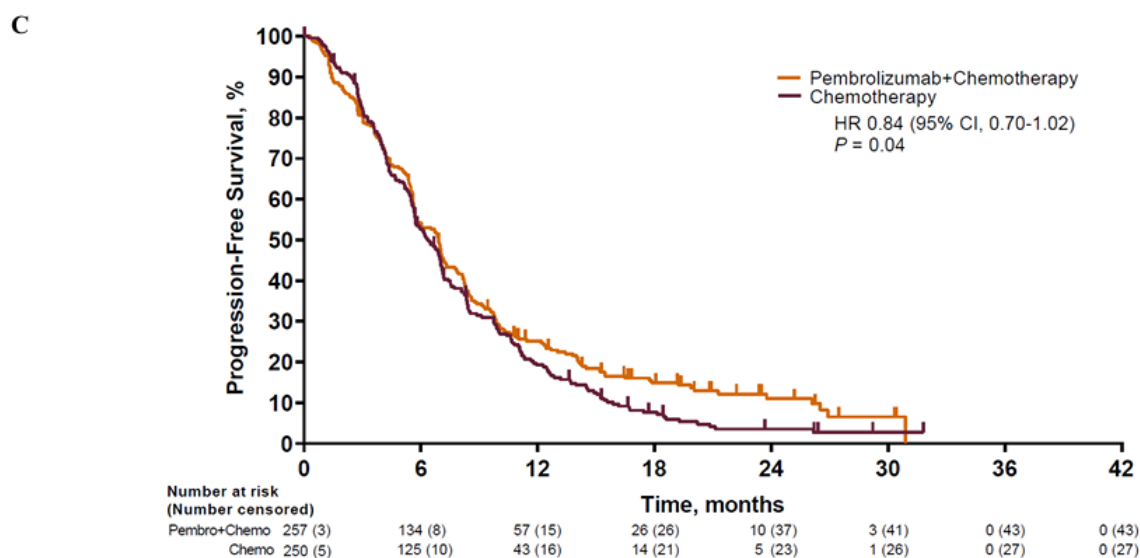
Źródło: *Rha 2024*.

Wykres 12. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-859: analiza uaktualniona, przeprowadzona przy medianie obserwacji 54,8 miesiąca; DCO 27.09.2024; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (*Rha 2025*).



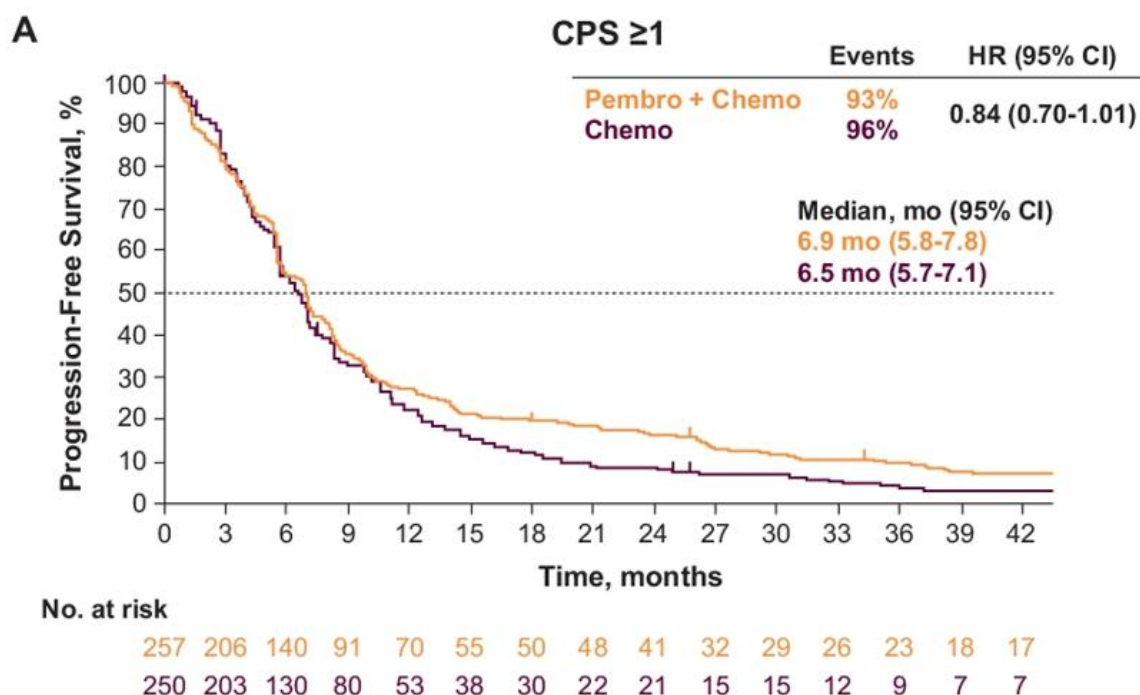
Źródło: *Rha 2025*.

Wykres 13. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-062: analiza końcowa, mediana obserwacji 29,4 miesiąca; DCO 26.03.2019; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (*Shitara 2020*).



Źródło: *Shitara 2020*.

Wykres 14. Krzywa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; badanie KEYNOTE-062: analiza uaktualniona, mediana obserwacji 54,3 miesiąca; DCO 19.04.2021; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH (Wainberg 2022).



Źródło: Wainberg 2022.

3.1.6 Podpunkt f

W analizie klinicznej nie omówiono zaobserwowanych w badaniu KEYNOTE-849 oraz KEYNOTE-062 różnic w skuteczności ocenianej interwencji w zależności od rodzaju chemioterapii, w skojarzeniu z którą stosowano pembrolizumab. Wyniki uzyskane w podgrupach dla OS wskazują na istotnie statystycznie różnice dla skojarzenia PEM z kapecytabiną i oksaliplatyną (CAPOX) oraz na brak istotnie statystycznie różnic dla skojarzenia z cisplatyną i 5-fluorouracylem (KEYNOTE-062) oraz FOLFOX (KEYNOTE-062).

Zasadnym wydaje się przedstawienie wyników testów interakcji dla ocenianych podgrup.

3.1.6.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W ramach analizy przeżycia całkowitego w wyróżnionych podgrupach badań KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062, większość uzyskanych wyników była zgodna z obserwacją w całej populacji, zarówno pod względem kierunku efektu, jak również jego istotności. W badaniu KEYNOTE-859 analiza w podgrupach obejmowała zarówno wstępnie zaplanowane analizy, jak również ocenę post-hoc, natomiast w badaniu KEYNOTE-062 analiza obejmowała wstępnie zaplanowane podgrupy. Należy jednak mieć na uwadze

fakt, że pomimo ujęcia analizy w podgrupach w planie statystycznym, obliczenia te nie miały wystarczającej mocy statystycznej i wyniki takich analiz należy traktować ze szczególną ostrożnością, na co wskazują sami autorzy badań. Różnice względem wyniku w całej populacji najczęściej mogą wynikać z mniejszej liczebności danej podgrupy, i mogą jedynie sugerować możliwy wpływ danej charakterystyki na oceniany efekt, ale nie przesądzać o jego wielkości lub istotności.

Autorzy badań nie uwzględnili w prowadzonych obliczeniach hazardu względnego współczynnika określającego interakcję leczenie-podgrupa, więc nie raportowano istotności takiej interakcji. Na potrzeby analizy własnej obliczono więc samodzielnie testy interakcji pomiędzy wynikami ocenianych podgrup, ale należy mieć na uwadze, że taka analiza jest mniej wiarygodna niż ocena interakcji prowadzona bezpośrednio w modelu regresji. W obliczeniach wykorzystano statystykę Q, obliczaną jako sumę iloczynów wag dla efektu w każdej podgrupie oraz kwadratu różnicy pomiędzy efektem w danej podgrupie, a średnim efektem obliczonym z wyniku dla wszystkich podgrup. Statystyka ta w ramach hipotezy zerowej o braku różnic pomiędzy efektem poszczególnych podgrup ma rozkład Chi-kwadrat z liczbą stopni swobody wynoszącą liczbę analizowanych podgrup pomniejszoną o 1. Wagą w tych obliczeniach była odwrotność wariancji poszczególnych oszacowań dla danej podgrupy. Uzyskane wyniki dla obu badań podsumowano w tabelach poniżej.

Tabela 7. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem wybranych cech klinicznych i demograficznych (w obrębie populacji CPS ≥ 1); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a).

Podgrupa		PEMBRO+CTH n/N	PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)	Istotność testu interakcji
Ogółem		464/618	526/617	0,74 (0,65; 0,84)	–
Wiek	<65 lat	293/377	319/364	0,73 (0,62; 0,86)	p = 1,0000
	≥ 65 lat	171/241	207/253	0,73 (0,60; 0,89)	
Płeć	Płeć żeńska	154/196	155/169	0,69 (0,55; 0,87)	p = 0,6152
	Płeć męska	310/422	371/448	0,74 (0,64; 0,86)	
Rasa	Azjatycka	145/206	161/203	0,70 (0,56; 0,88)	p = 0,4906
	Inna niż azjatycka	315/406	358/407	0,77 (0,66; 0,89)	
Region geograficzny	Azja	141/201	158/200	0,70 (0,56; 0,88)	p = 0,8388
	Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. Australia	129/166	143/166	0,76 (0,60; 0,96)	
	Pozostałe	194/251	225/251	0,76 (0,62; 0,92)	

Podgrupa		PEMBRO+CTH n/N	PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)	Istotność testu interakcji
Status sprawności według ECOG	0	151/223	190/228	0,66 (0,54; 0,82)	p = 0,2395
	1	313/395	336/389	0,77 (0,66; 0,89)	
Pierwotna lokalizacja guza	GEJ	94/123	141/164	0,71 (0,55; 0,93)	p = 0,8557
	Żołądek	369/494	385/453	0,73 (0,63; 0,84)	
Podtyp histologiczny	Rozlany	190/236	201/220	0,73 (0,60; 0,90)	p = 0,5014
	Jelitowy	173/239	172/215	0,78 (0,64; 0,97)	
	Pośredni	99/141	153/182	0,64 (0,49; 0,82)	
Status choroby	Przerzutowy	443/591	508/593	0,73 (0,64; 0,83)	–
Przerzuty do wątroby	Nie	265/359	307/364	0,71 (0,60; 0,84)	p = 0,5367
	Tak	198/258	219/253	0,77 (0,63; 0,93)	
Wcześniejsza gastrektomia/ezofagektomia	Nie	398/506	441/508	0,77 (0,67; 0,89)	p = 0,1510
	Tak	64/109	81/105	0,59 (0,42; 0,82)	
Poziom ekspresji PD-L1: CPS	≥10	188/279	226/272	0,64 (0,52; 0,77)	p = 0,0448
	1-9	274/337	300/345	0,83 (0,71; 0,98)	
Wybrany schemat chemioterapii	CAPOX	386/528	446/528	0,72 (0,63; 0,82)	p = 0,4572
	FP	78/90	80/89	0,82 (0,60; 1,13)	

Tabela 8. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem cech klinicznych i demograficznych; PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-062 (Shitara 2020).

Podgrupa		PEMBRO+CTH i PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)	Istotność testu interakcji
Ogółem		422/507	0,85 (0,7; 1,03)	–
Region geograficzny	Europa, Ameryka Płn., Australia	250/295	0,84 (0,65; 1,07)	p = 0,5574
	Azja	101/125	0,78 (0,53; 1,16)	
	Reszta świata	71/87	1,00 (0,63; 1,16)	
Lek uwzględniony w schemacie chemioterapii	5-fluorouracyl	165/193	1,00 (0,73; 1,35)	p = 0,1927
	Kapecytabina	257/314	0,77 (0,60; 0,98)	
Wiek	< 65	224/291	0,75 (0,59; 0,97)	p = 0,2067
	≥65	178/216	0,96 (0,72; 1,29)	
Płeć	Płeć żeńska	115/133	0,89 (0,62; 1,29)	p = 0,7920
	Płeć męska	307/374	0,84 (0,67; 1,05)	

Podgrupa		PEMBRO+CTH i PBO+CTH	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH	Istotność testu interakcji
		n/N	HR (95% CI)	
Stan sprawności wg ECOG	0	182/233	0,90 (0,67; 1,21) ¹	p = 0,5107
	1	239/273	0,79 (0,61; 1,01)	
Lokalizacja guza pierwotnego	Żołądek	292/351	0,81 (0,65; 1,03)	p = 0,4303
	GEJ	126/152	0,96 (0,67; 1,36)	
Podtyp histologiczny	Typ rozlany	157/195	0,59 (0,43; 0,82)	p = 0,0566
	Typ jelitowy	168/206	0,94 (0,69; 1,27)	
	Mieszany	39/43	1,15 (0,61; 2,16)	
Liczba miejsc przerzutowych	0-2	209/266	0,79 (0,6; 1,04)	p = 0,8550
	≥3	188/214	0,82 (0,61; 1,09)	
Wcześniejsza gastrektomia	Tak	96/129	0,98 (0,65; 1,46)	p = 0,4470
	Nie	322/374	0,82 (0,66; 1,02)	
Wielkość guza (powyżej mediany)	Tak	177/209	0,73 (0,54; 0,98)	p = 0,3249
	Nie	185/218	0,90 (0,67; 1,20)	

W badaniu *KEYNOTE-859* dla większości porównań nie obserwowano istotnej interakcji pomiędzy danymi podgrupami, w tym nie obserwowano istotnej interakcji ($p = 0,4572$) efektu leczenia w zależności od stosowanego schematu chemioterapii, pomimo obserwowanej różnicy w istotności statystycznej wyniku w tych podgrupach (choć kierunek efektu w obu przypadkach był zgodny). Co ciekawe, jedyny istotny wynik testu interakcji ($p = 0,0448$) wskazywał na możliwy wpływ poziomu ekspresji PD-L1 CPS na oceniany efekt (≥ 10 vs 1-9).

W ramach oceny podgrup badania *KEYNOTE-062*, nie obserwowano istotnego wyniku dla testu interakcji w żadnej z rozpatrywanych podgrup, w tym również dla podgrup wyróżnionych na podstawie schematu stosowanej chemioterapii ($p = 0,1927$). W ramach tej oceny obserwowano, podobnie jak w całej populacji, nieistotny statystycznie efekt w przypadku podgrupy otrzymującej chemioterapię opartą na 5-fluorouracylu, natomiast wynik w podgrupie chorych otrzymujących chemioterapię opartą na kapecytynie był znamieny statystycznie – niemniej jednak, był to wynik na granicy istotności: 0,77 (95% CI: 0,60; 0,98), co może sugerować, że obserwowane różnice wynikały jedynie ze zmniejszenia liczebności przy ocenie w danej podgrupie (FP stosowało tylko 17% populacji).

3.1.7 Podpunkt g

Ponadto, zasadnym wydaje się wyszczególnienie w analizie klinicznej wyników dla podgrupy pacjentów nieazjatyckich i azjatyckich. Należy również odnieść się do spójności wyników w tych podgrupach oraz przedstawić wyniki testów interakcji dla ocenianych podgrup.

3.1.7.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Wyniki dla tych podgrup zostały przedstawione w ramach przeprowadzonej analizy, w ramach oceny wyników OS w podgrupach raportowanej w badaniu KEYNOTE-859. Nie obserwowano różnic w ogólnym efekcie, a efekcie obserwowanym w obu podgrupach, co potwierdzał również wynik testu interakcji, który nie był znamieny statystycznie ($p = 0,4906$).

Tabela 9. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyodrębnionych względem wybranych cech klinicznych i demograficznych (w obrębie populacji CPS ≥ 1); PEMBRO+CTH vs PBO+CTH; badanie KEYNOTE-859 (Rha 2023a).

Podgrupa		PEMBRO+CTH n/N	PBO+CTH n/N	PEMBRO+CTH vs PBO+CTH HR (95% CI)	Istotność testu interakcji
Ogółem		464/618	526/617	0,74 (0,65; 0,84)	–
Rasa	Azjatycka	145/206	161/203	0,70 (0,56; 0,88)	$p = 0,4906$
	Inna niż azjatycka	315/406	358/407	0,77 (0,66; 0,89)	

4 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

4.1 Uwaga 4

W analizie ekonomicznej niedostatecznie przedstawiono wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

4.1.1 Podpunkt a

Wyjściową charakterystykę w zakresie średniej masy oraz powierzchni ciała w modelu CUA wyznaczono na podstawie danych dla subpopulacji chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 z badania KEYNOTE-859, natomiast w CMA przyjęto na podstawie danych z badania KEYNOTE-859 dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 . Ponadto, zgodnie z badaniem KEYNOTE-859 wiek wejścia do modelu przyjęto na poziomie 60,1 lat.

Proszę o przedstawienie uzasadniania dla uwzględnionych w modelu danych kliniczno-demograficznych (średnia masa i powierzchnia ciała, wiek, odsetek kobiet), potwierdzających zasadność ich wykorzystania dla populacji polskiej, w tym względem profilu pacjentów z gruczolakorakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego.

4.1.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Nie odnaleziono danych dotyczących charakterystyki kliniczno-demograficznej populacji polskiej we wskazaniu ściśle zgodnym z wnioskowanym.

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów, średni wiek pacjentów w momencie rozpoznania nowotworu żołądka (kod ICD-10: C16) w Polsce wyniósł ok. 68 lat w 2023 r. (oszacowanie własne na podstawie liczby zachorowań wg 5-letnich grup wiekowych), co mogłoby pozornie wskazywać, że populacja chorych na GC/GEJ w Polsce jest istotnie starsza od populacji modelowanej w AE. Należy jednak zaznaczyć, że następujące kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- nieobecność objawowych przerzutów do OUN;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem.

są ujemnie skorelowane z wiekiem, a zatem istotnie obniżają średni wiek populacji docelowej względem ogólnej populacji chorych na raka żołądka w Polsce. W związku z powyższym, dane obejmujące wszystkich pacjentów z GC w Polsce nie są miarodajne w ocenie charakterystyki kliniczno-demograficznej wnioskowanej populacji.

Udział mężczyzn w badaniu KEYNOTE-859 (70%) jest zbliżony do struktury płci polskich pacjentów z rozpoznaniem raka żołądka (ICD-10: C16) w latach 1999-2023 w Polsce (64% wg danych KRN). Nie odnaleziono natomiast danych dotyczących masy i powierzchni ciała polskich pacjentów z GC/GEJ; należy jednak zauważyć, że parametry te nie wpływały istotnie na wyniki analizy. Ponadto, koszty leków dawkowanych zależnie od masy/powierzchni ciała były nieco niższe dla strategii PEMBRO+CHT (zarówno

względem CHT jak i NIVO+CHT), zatem ewentualne niedoszacowanie masy/powierzchni ciała względem profilu polskich pacjentów, spowodowane dość liczną (ok 1/3) reprezentacją populacji azjatyckiej w badaniu KEYNOTE-859, prowadzi do konserwatywnych wyników z punktu widzenia opłacalności wnioskowanej technologii.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że w badaniu KEYNOTE-859 uczestniczyły polskie ośrodki kliniczne rekrutujące pacjentów. Biorąc pod uwagę, że obserwowane parametry wyjściowe, takie jak wiek, stan sprawności ECOG, stadium choroby oraz stosowane schematy chemioterapii bazowej, były zbliżone między regionami geograficznymi, a region stanowił czynnik stratyfikacji randomizacji, można przyjąć, że charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu może być w znacznym stopniu uogólniona na populację polską, co uzasadnia wykorzystanie w modelu ww. źródła danych.

4.1.2 Podpunkt b

Wartości użyteczności przedstawiono opierając się jedynie na badaniu KEYNOTE-859. Brak jest informacji na temat możliwości wykorzystania danych z badania KEYNOTE-062 (dla populacji CPS ≥ 1). Powyższe podejście wymaga uzasadnienia i testowania w ramach analizy wrażliwości

4.1.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia z badania KEYNOTE-062 nie były dostępne, co wskazywano również w analizach ekonomicznych włączonych do przeglądu systematycznego (Lang 2023).

4.1.3 Podpunkt c

Użyteczność stanu zdrowia przed progresją i po progresji u pacjentów w modelu w populacji łącznej wynosiła odpowiednio [REDAKTOWANE] w scenariuszu analizy podstawowej, który uwzględniał wartości z badania KEYNOTE-846, z uwzględnieniem norm polskich. Jednocześnie, biorąc pod uwagę, że wartość użyteczności w populacji ogólnej Polski (ważona rozkładem płci w modelowanej kohorcie) w zależności od wieku oszacowana w Golicki 2021 dla przedziału 55–64 lat oraz 65–74 lat wynosi odpowiednio 0,903 oraz 0,855, wartości uwzględnione w wariancie podstawowym [REDAKTOWANE]. Powyższe wymaga korekty i/lub uzasadnienia.

4.1.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Stosowne wyjaśnienie powyższej kwestii przedstawiono w AE (Rozdział 6.2.1, str. 81): „w ramach oddzielnego scenariusza AW testowano ponadto użyteczności z badania KEYNOTE-859 dla europejskich

norm użyteczności otrzymanych metodą crosswalk. Uzasadnienie ww. scenariusza stanowi fakt, że podstawowe użyteczności dla polskiego zestawu użyteczności, [REDACTED] [REDACTED]). Należy przy tym podkreślić, że wykorzystanie w analizie podstawowej polskiego zestawu norm użyteczności jest zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT 2016”.

Uściślając powyższe, uwzględnienie w analizie podstawowej było uzasadnione zaleceniem Wytycznych AOTMiT 2016 (str. 57): „w rzadkiej sytuacji dostępu do danych indywidualnych pacjentów z badania klinicznego dotyczących wyników pomiarów jakości życia metodami pośrednimi, warto przeprowadzić adaptację uzyskanych wartości użyteczności do preferencji społeczeństwa polskiego (polskiego zestawu użyteczności stanów zdrowia; ang. value set)”.

Należy również zauważyć, że przyjęte użyteczności bazowe ([REDACTED]) odnoszą się wyjściowego wieku pacjentów w modelu i w dalszych latach horyzontu (po przekroczeniu kategorii wiekowych 65-74 i 75+ lat) były zmniejszane zgodnie z naturalnym spadkiem użyteczności w populacji ogólnej. Choć zastosowana korekta nie rozwiązywała całkowicie kwestii wskazanej przez Agencję, to jednak zabezpieczała przed naliczaniem nierealistycznie zawyżonych użyteczności w najstarszych grupach wiekowych.

Testowane w scenariuszowej AW użyteczności stanów oparte o europejski zestaw norm użyteczności, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

4.2 Uwaga 5

Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono kosztów premedykacji m.in. deksametazonem, ondansetronem ani aprepitantem przy podawaniu oksaliplatyny, cisplatyny, docetakselu, paklitakselu i irynotekanu. W praktyce klinicznej premedykacja ta jest standardem zgodnym z wytycznymi ESMO i ma na celu profilaktykę nudności, wymiotów oraz reakcji nadwrażliwości.

4.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Premedykacja nie stanowi istotnej składowej kosztów różniących, gdyż jest stosowana w porównywanym zakresie we wszystkich strategiach leczenia. Ponadto, część premedykacji (m.in. premedykacja

podawana bezpośrednio przed wlewem) może być rozliczana w ramach hospitalizacji związanej z podaniem leków, zatem koszty premedykacji zostały częściowo uwzględnione w analizie.

4.3 Uwaga 6

Analiza ekonomiczna nie zawiera wyjaśnienia, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (§ 5. ust. 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Nie przedstawiono uzasadnienia odnośnie do zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Ze względu na brak RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami w subpopulacji pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Z uwagi na powyższe niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań wskazanych w Rozporządzeniu.

4.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Uzasadnienie odnośnie do zachodzenia okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji przedstawiono w AE Rozdział 4.2, str. 32:

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

W związku z wykazaną wyższością wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem (CHT) w całym zakresie wnioskowanych wskazań (CPS ≥ 1), okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, nie zachodzą dla całej populacji wnioskowanej, włączając każdą subpopulację.

Niezasadnym jest zatem stwierdzenie Agencji nt. „braku RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad komparatorami w subpopulacji pacjentów z HER2- ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 ”, tym bardziej, że w AKL przedstawiono wyniki kliniczne dla subpopulacji CPS ≥ 5 badania KEYNOTE-859, świadczące o wyższości PEMBRO+CHT nad CHT dla klinicznie istotnych punktów końcowych (HR dla OS: 0,70 (0,60; 0,82), $p < 0,0001$; HR dla PFS: 0,69 (0,58; 0,81), $p < 0,0001$).

4.4 Uwaga 7

Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie ekonomicznej efekty zdrowotne porównywanych interwencji modelowano w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-849 dla całej subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 . W ramach analizy wrażliwości wskazane jest przedstawienie wyników analizy opartych na danych dotyczących subpopulacji właściwej dla regionu geograficznego, w którym znajduje się Polska, tj. dla subpopulacji „Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. i Australia”.

Ponadto, czas leczenia PEM, zgodnie z zapasami PL, ekstrapolowano z wykorzystaniem krzywej TOT wyznaczonej na danych z badania KEYNOTE-859. Przy czym, czas terapii PEM w badaniu KEYNOTE-859 był ograniczony maksymalną liczbą cykli pembrolizumabu/placebo i CHT (35 cykli 3-tygodniowych). W związku z powyższym, zasadnym jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości oszacowania na podstawie danych pochodzących z badania.

Dodatkowo proszę o uzupełnienie jednokierunkowej analizy wrażliwości o opis wszystkich testowanych parametrów (w raporcie przedstawiono dane dot. 20 parametrów, które najbardziej wpływają na wyniki AE).

4.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Wykonanie analizy w subpopulacji wg regionu geograficznego wymagałoby dostępności szczegółowych danych z badania KEYNOTE-859 dla ww. podgrupy, w szczególności indywidualnych danych OS i PFS, i dopasowanie na ich podstawie parametrycznych krzywych przeżycia. Dane te nie były dostępne w wykorzystanym modelu ekonomicznym, również w publikacjach opisujących wyniki badania KEYNOTE-859

nie przedstawiono krzywych przeżycia wg regionów geograficznych, na podstawie których możliwa byłaby adaptacja modelu do wskazanego regionu.

Niezależnie od powyższego, brak jest mocnych przesłanek to stwierdzenia, że wyniki w podgrupie „Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. i Australia” byłyby bardziej reprezentatywne dla populacji polskiej niż wyniki w całej subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 , zwłaszcza mając na uwadze ograniczenia analiz w podgrupach oraz zbliżony efekt wnioskowanej technologii w podgrupach ze względu na region geograficzny (HR zgonu w subpopulacji CPS ≥ 1 : 0,76 (0,60; 0,96) dla regionu Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. Australia vs 0,74 (0,65; 0,84) ogółem). W związku z powyższym, oparcie danych skuteczności wyłącznie na wynikach uzyskanych w populacji łącznej CPS ≥ 1 nie stanowi ograniczenia analizy.

Odnosnie uwagi dotyczącej maksymalnego czasu leczenia PEM, projekt wnioskowanego programu lekowego jednoznacznie zakłada możliwość kontynuacji leczenia powyżej 24 miesięcy. W związku z powyższym, wariant analizy z ograniczeniem czasu leczenia pembrolizumabu byłby czysto hipotetyczny i niezgodny z zapisami wnioskowanego programu.

Odnosnie uwagi dotyczącej OWSA, ograniczenie opisu analizy jednokierunkowej do 20 parametrów było podyktowane przejrzystością raportu. Wyniki OWSA pokazują, że pozostałe parametry miały znikomy wpływ na wartość współczynnika ICUR (rozrzut w wariantach min-max $< 1,5$ tys. zł) i nie wpływały na wniosek o efektywności kosztów wnioskowanej technologii.

5 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

5.1 Uwaga 8

BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach szacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana, uprzejmie proszę o uwzględnienie najnowszej wersji ChPL Keytruda (aktualizacja z dnia 30.11.2025 r.), która uwzględnia również nowe wskazanie dot. leczenia raka płaskonabłonkowego głowy i szyi.

5.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zgodnie z zaktualizowaną Charakterystyką Produktu Leczniczego Keytruda, oprócz wymienionych w przedłożonej Analizie wpływu na budżet (BIA) zarejestrowanych wskazań, produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Mając na uwadze wczesne stadium zaawansowania HNSCC, liczebność populacji docelowej oparto na danych KRN dotyczących zachorowalności na nowotwory opisane kodami ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32. Z powodu braku wyraźnego trendu w ostatnich latach, oszacowania oparto na najbardziej aktualnych danych, tj. za 2022 rok (5 485 pacjentów).

Podział na stadia zaawansowania dokonano na podstawie

[REDACTED]

[REDACTED] Odsetek pacjentów z CPS ≥ 1 przyjęto na poziomie 95,5% populacji całkowitej, zgodnie z badaniem KEYNOTE-689. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi (m.in. PTOK 2014) rak płaskonabłonkowy dotyczy ok. 90% pacjentów. Po uwzględnieniu odsetka pacjentów z CPS ≥ 1 oraz rakiem płaskonabłonkowym, liczebność populacji u której technologia może być zastosowana, oszacowano na

[REDACTED]

5.2 Uwaga 9

BIA nie zawiera oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w analizie wpływu na budżet dokonano podziału populacji na chorych z CPS ≥ 5 oraz CPS 1–5. Jednocześnie w wynikach analizy podstawowej nie przedstawiono osobno prognozowanych wydatków dla powyższych subpopulacji. Proszę o uzupełnienie prezentacji wyników wpływu na budżet płatnika

uwzględniając wyodrębnienie podgrup CPS 1–5 oraz CPS ≥ 5 , celem umożliwienia przejrzystej oceny dodatkowych wydatków wynikających z wdrożenia PEM w populacji, w której dotychczas nie stosowano żadnego inhibitora punktu kontrolnego.

5.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na podgrupy CPS ≥ 1 do <5 oraz CPS ≥ 5 przedstawiono w Rozdziale 7.1. Wersję elektroniczną modelu z rozszerzoną funkcjonalnością o wybór subpopulacji załączono do niniejszego pisma.

5.3 Uwaga 10

BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w ramach BIA Wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:

5.3.1 Podpunkt a

Wnioskodawca w ramach etapu oszacowania liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii w zakresie odsetka pacjentów z progresją do raka zaawansowanego i poszczególnych kryteriów zaawansowania przyjął wartości z zagranicznych źródeł epidemiologicznych. Nie doprecyzowano, w jakim stopniu oszacowana populacja odpowiada populacji polskiej. W związku z powyższym, zasadnym wydaje się przedstawienie szczegółowej oceny zgodności oszacowanej populacji docelowej z populacją polską.

5.3.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Nie odnaleziono danych dotyczących polskich pacjentów z rakiem żołądka w określonych stanach klinicznych, które umożliwiłyby ocenę zgodności z populacją w przyjętych źródłach epidemiologicznych.

5.3.2 Podpunkt b

W analizie wpływu na budżet przyjęto założenia dot. udziałów poszczególnych schematów technologii opcjonalnych, tj. FP oraz CAPOX zgodnie z badaniem KEYNOTE-849. Powyższe założenia wymagają weryfikacji i przetestowania względem rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.

5.3.2.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Dane dotyczące rodzaju chemioterapii stosowanej w ramach katalogu chemioterapii w populacji zgodnej z wnioskowaną nie są udostępniane przez NFZ, w związku z czym precyzyjne oszacowanie struktury CHT dla technologii opcjonalnej nie jest możliwe.

Ogólne dane dotyczące stosowania chemioterapii u pacjentów z rakiem żołądka (ICD-10: C16) przedstawiono w „opracowaniu AOTMiT dotyczącym oceny zasadności rozszerzenia wskazania dla paklitakselu w raku żołądka, poprzez umożliwienie stosowania przedmiotowej substancji w pierwszej linii leczenia” (OT.422.0.75.2024) – liczby pacjentów, u których w 2023 r. zastosowano substancje czynne wchodzące w skład schematów uwzględnionych w modelu (FP i CAPOX).

Tabela 10. Liczba pacjentów z rozliczoną substancją czynną u chorych z ICD-10: C16 w 2023 r. (dane NFZ przedstawione w OT.422.0.75.2024).

Substancja czynna	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C16
FLUOROURACILUM	471
CISPLATINUM	41
CAPECITABINUM	213
OXALIPLATINUM	525

Szczegółowe dane odn. skojarzeń, w jakich poszczególne substancje były stosowane, nie były dostępne. Ponadto, część substancji (np. fluorouracyl, oksaliplatyna) może być stosowana w innych wskazaniach, w tym na etapie leczenia wczesnego raka, co utrudnia odniesienie ww. struktury do populacji wnioskowanej. Niemniej jednak, dane NFZ wskazują, że schemat FP mogło otrzymać maksymalnie 41 pacjentów (minimum z liczby leczonych cisplatyną i fluorouracylem), a CAPOX – 213 osób (minimum z liczby leczonych oksaliplatyną i kapecytabiną). Przyjmując ww. liczebności, udział schematów FP i CAPOX wyniósłby odpowiednio 16% (FP) i 84% (CAPOX), co jest wysoce zgodne z udziałami CHT przyjętymi dla technologii opcjonalnej (odpowiednio 15% - FP i 85% - CAPOX). Jak jednak wspomniano, porównanie to jest obciążone licznymi ograniczeniami.

Warto jednocześnie zaznaczyć, że wybór schematu CHT dla technologii opcjonalnej nie ma istotnego znaczenia dla wyników BIA - inkrementalny wpływ na budżet w dwóch wariantach skrajnych z założeniem odpowiednio 100% udziału FP i 100% udziału CAPOX, zmienia się maksymalnie o  względem wariantu podstawowego, nie wpływając na wnioski z analiz (zob. Tabela 11).

Tabela 11. Wpływ założenia udziałów technologii opcjonalnych na główne wyniki i BIA.

	BIA: wpływ na budżet (Rok 1)	BIA: wpływ na budżet (Rok 2)	BIA: wpływ na budżet (Rok 3)
Wariant podstawowy (po aktualizacji cen i kosztów)			
Wariant skrajny (po aktualizacji cen i kosztów): 100% udziału FP			
Wariant skrajny (po aktualizacji cen i kosztów): 100% udziału CAPOX			

5.3.3 Podpunkt c

Porównywalna skuteczność oraz zbliżone koszty terapii pembrolizumabem i niwolumabem nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia założenia, że w perspektywie dwóch lat KEYTRUDA przejmie 50% rynku Opdivo (40% w roku 1.) w populacji chorych z HER2-ujemnym GC/GEJ (CPS ≥ 5) leczonych w programie B.58. Proszę o poparcie tego założenia dodatkowymi argumentami lub danymi, które uzasadniają przewidywaną dynamikę zmian udziałów rynkowych.

5.3.3.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Biorąc pod uwagę podobieństwa porównywanych terapii pembrolizumabem i niwolumabem – ten sam mechanizm działania (zarówno pembrolizumab, jak i niwolumab stanowią przeciwciała monoklonalne anty-PD-1), wykazaną w Analizie Klinicznej porównywalną skutecznością, wykazane w Analizie Ekonomicznej zbliżone koszty oraz tożsame wskazanie w przypadku populacji chorych z HER2-ujemnym GC/GEJ (CPS ≥ 5) leczonych w programie B.58, należy się spodziewać, że w dłuższym horyzoncie czasowym rozpowszechnienie tych terapii będzie podobne. Założenie dotyczące penetracji rynku testowane było w ramach wariantów skrajnych analizy – minimalnego oraz maksymalnego. W tychże, wzięto pod uwagę, że rzeczywisty poziom penetracji rynku przez wnioskowaną technologię może różnić się od prognozowanej, co wynika z obserwowanego w przeszłości dużego wpływu wielu czynników na liczbę pacjentów leczonych w programie.

Ponadto, wg danych NFZ za I półrocze 2025 r., liczba pacjentów leczonych pembrolizumabem i niwolumabem w programach lekowych, w których znajdują się obie substancje czynne, jest bardzo zbliżona (5,6 tys. pacjentów; zob. Tabela 12).

Tabela 12. Liczba leczonych PEMBRO i NIVO we wspólnych programach lekowych w I półroczu 2025 r..

Program lekowy		Liczba pacjentów- NIVOLUMABUM- P- POZAJELITOWO (PA- RENTERAL)- 1 MG	Liczba pacjentów- PEMBROLIZUMABUM - P- POZAJELITOWO (PARENTERAL)- 1 MG
B.4.	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM- LECZENIE CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO	76	273
B.6.	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM- LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ	1 615	3 298
B.10.	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM- LECZENIE PACJENTÓW Z RAKIEM NERKI	1 343	627
B.52.	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM- LECZENIE CHORYCH Z PŁA-SKONABŁONKOWYM RAKIEM NARZĄDÓW GŁOWY I SZYI	155	545
B.58.	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM- LECZENIE CHORYCH NA RAKA PRZEŁYKU, POŁĄCZENIA ŻOŁĄDKOWO-PRZEŁYKOWEGO I ŻOŁĄDKA	836	109
B.59.	LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM- LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLIZOWYCH	1 609	743
Łącznie (programy wspólne dla PEMBRO i NIVO)		5 634	5 595

Pomimo różnych wskazań szczegółowych pembrolizumabu i niwolumabu w obrębie poszczególnych programów, powyższe dane wskazują, że udział rynkowy obu ICI we wspólnych programach lekowych jest zbliżony, co dodatkowo uzasadnia założenie docelowo równego podziału rynku między PEMBRO i NIVO we wnioskowanym wskazaniu.

5.3.4 Podpunkt d

W ramach uzasadnienia przyjęcia parametrów w wariancie minimalnym i maksymalnym (Tab. 19. BIA) wskazano, że w wariantach skrajnych uwzględniono możliwość odchylenia rzeczywistego poziomu penetracji rynku od wartości prognozowanych, co ma wynikać z obserwowanego w przeszłości dużego wpływu wielu czynników na liczbę pacjentów leczonych w programie.

Proszę o przedstawienie danych lub analiz, które potwierdzają powyższą wskazaną zmienność oraz uzasadniają przyjęty zakres wartości w wariantach skrajnych.

5.3.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Przyjęty zakres zmienności jest arbitralny, jednak stosunkowo szeroki ($\pm 20\%$ oszacowania podstawowego), co przy opisanych w rozdziale 5.3.3.1 podobieństwach pomiędzy terapiami pembrolizumabem oraz obecnie refundowanym niwolumabem, stanowi konserwatywne podejście i odpowiada w przybliżeniu prognozowanej sprzedaży produktu Keytruda w rozważanym wskazaniu w scenariuszu pesymistycznym i optymistycznym.

5.4 Uwaga 11

Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, powinny być dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy, odpowiadający okresowi obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie należy zauważyć, że w przypadku leczenia niwolumabem, zgodnie z zapisami programu lekowego B.58, terapia trwa maksymalnie 24 miesiące u chorych bez progresji lub do niedopuszczalnej toksyczności. Natomiast dla pembrolizumabu nie określono maksymalnego czasu stosowania, tym samym terapia może wykraczać poza przyjęty horyzont czasowy.

W związku z powyższym, celem uchwycenia pełnego zakresu dodatkowych wydatków podmiotów, analizę należy uzupełnić o oszacowania dla co najmniej III- letniego horyzontu czasowego.

5.4.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet dla 3-letniego horyzontu czasowego przedstawiono w Rozdziale 7.1.

6 Uwagi dotyczące źródeł informacji

6.1 Uwaga 12

Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: w przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować: AE: KEYNOTE-859 - CEM KEYTRUDA 2025. Proszę o przekazanie powyższych danych źródłowych.

6.1.1 Odpowiedź wnioskodawcy

W załączniku do niniejszego pisma udostępniamy treść raportu technicznego do wykorzystanego modelu ekonomicznego (CEM KEYTRUDA 2025).

7 Prośby dotyczące analiz

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnych cen komparatorów przyjętych w analizach, aktualnego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ oraz raporty KRN.

7.1 Odpowiedź wnioskodawcy

Na prośbę Agencji zaktualizowano analizy: ekonomiczną i wpływu na budżet, uwzględniając obowiązującą od 30 października 2025 r. wysokość progu użyteczności kosztowej w wysokości 244 821 zł, jak również aktualne na dzień składania uzupełnień dane dotyczące kosztów leków i świadczeń. Ponadto, w odpowiedzi na Uwagi, w zaktualizowanej BIA uwzględniono dodatkowo rok 3 horyzontu analizy oraz przedstawiono podział wyników ze względu na kategorie CPS (≥ 1 do < 5 , ≥ 5).

Zaktualizowane źródła danych dla poszczególnych kategorii parametrów AE/BIA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Zaktualizowane źródła danych wykorzystane w AE/BIA.

Kategoria zaktualizowanych parametrów AE / BIA	Źródło / referencja
Aktualne ceny urzędowe wnioskowanej technologii	MZ 18/12/2025. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Załącznik B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego. https://dzien-nikmz.mz.gov.pl/legalact/2025/100/
Ceny jednostki (mg) leków stosowanych w chemioterapii	DGL 26/11/2025. Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8856.html
Ceny jednostki (mg) leków stosowanych w programach lekowych	NFZ 03/09/2025. Raport refundacyjny- informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–sierpień 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8848.html UR NFZ 5/2025/V. Uchwała Nr 5/2025/V Rady NFZ z dnia 24-10-2025 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2025 r. Załącznik – tabela sprawozdawcza IV.3.2. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52025v,6724.html

Kategoria zaktualizowanych parametrów AE / BIA	Źródło / referencja
Cena punktu rozliczeniowego dla świadczeń SZP i AOS	AOTMiT WT.543.4.2025. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Taryfikacji. 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). Opracowanie nr WT.543.4.2025. Data ukończenia 24.06.2025. AOTMiT 25/06/2025. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
Wycena punktowa świadczeń SZP z zakresu programów lekowych	Zarządzenie nr 93/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 27-11-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-932025dgl,7898.html Zarządzenie nr 87/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 31-10-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-872025dgl,7893.html
Wycena punktowa świadczeń SZP z zakresu chemioterapii	Zarządzenie nr 71/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 04-08-2025 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712025dgl,7882.html
Wycena punktowa świadczeń z zakresu AOS	Zarządzenie nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22-07-2025 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzania-prezesa/zarzadzania-prezesa-nfz/zarządzenie-nr602025dsoz,7873.html
Wysokość progu opłacalności	Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/

W poniższych tabelach zestawiono wartości i źródła parametrów kosztowych analizy użyteczności kosztów (Tabela 14) i minimalizacji kosztów (Tabela 15), po aktualizacji o wskazane źródła. Pozostałe parametry modelu nie zmieniły się względem pierwotnej analizy.

Tabela 14. Zestawienie parametrów modelu po aktualizacji kosztów – analiza podstawowa CUA/CEA.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania leku KEYTRUDA 25 mg/ml		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją

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 pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach CHT	cisplatyna: 0,628868 zł/mg 5-fluorouracyl: 0,013023 zł/mg oksaliplatyna: 0,447828 zł/mg kapecytabina: 0,002756 zł/mg	DGL 26/11/2025 (średnia za okres 01-09.2025)
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia	folinian wapnia: 0,169459 zł/mg fluorouracyl: 0,013023 zł/mg irynotekan: 0,228847 zł/mg docetaksel: 1,158693 zł/mg paklitaksel: 0,392700 zł/mg	DGL 26/11/2025 (średnia za okres 01-09.2025)
	ramucyrumab: 11,91967 zł/mg triflurydyna/tipiracyl: 6,55423 zł/mg *	NFZ 03/09/2025, UR NFZ 5/2025/V (średnia za okres 01-06.2025)
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z programu lekowego	910,17 zł	Wartość punktowa: Zał. 1 do NFZ 93/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z katalogu chemioterapii	729,30 zł	Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej	935,00 zł	Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem	7 741,80 zł / rok	Zał. 2 do NFZ 87/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	505,65 zł / miesiąc	zał. 1j do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS (poza okresem aktywnego leczenia systemowego)	23,25 zł	NFZ 60/2025/DSOZ (wycena punktowa świadczeń); AOTMiT WT.543.4.2025 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie progresji choroby	77,54 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.543.4.2025 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	PEMBRO+CHT: 3 435,77 zł CHT: 3 251,09 zł	statystyki.nfz.gov.pl Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025 Częstości zdarzeń: badanie KEYNOTE-859

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty dalszego leczenia systemowego (na 1 pacjenta)	PEMBRO+CHT: 74 049,83 zł CHT: 78 624,05 zł	Ceny leków: DGL 26/11/2025 (kat. CHT), NFZ 03/09/2025, UR NFZ 5/2025/V (PL) Wartość punktowa świadczeń: Zał. 1 do NFZ 93/2025/DGL, Zał. 2 do NFZ 87/2025/DGL, Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025 Rozkład dalszej linii leczenia: KEYNOTE-859 Średni czas dalszego leczenia: KEYNOTE-859
Koszt opieki końca życia	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV

* cena triflurydyny/tipiracylu obliczona na podstawie danych NFZ – wartości refundacji liczby rozliczonych mg j wynosi 4,65 zł/mg, przy czym należy zauważyć, że NFZ raportuje sumę zużytych mg obu składowych substancji czynnych; jako że dawkowanie triflurydyny/tipiracylu jest ustalane na podstawie dawki triflurydyny (35 mg/m²), w analizie uwzględniono konsekwentnie cenę jednostkową w przeliczeniu na mg triflurydyny (6,55423 zł)

Tabela 15. Zestawienie parametrów modelu po aktualizacji kosztów – analiza podstawowa CMA.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania leku KEYTRUDA 25 mg/ml		Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją
Koszt jednostkowy leku Opdivo (NIVO)	38,25730 zł /mg	NFZ 03/09/2025, UR NFZ 5/2025/V (średnia za okres 01-06.2025)
Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w ramach CHT	cisplatyna: 0,628868 zł/mg 5-fluorouracyl: 0,013023 zł/mg oksaliplatyna: 0,447828 zł/mg kapecytabina: 0,002756 zł/mg folinian wapnia: 0,169459 zł/mg	DGL 26/11/2025 (średnia za okres 01-09.2025)
Koszty jednostkowe substancji czynnych stosowanych w dalszych liniach leczenia	folinian wapnia: 0,169459 zł/mg fluorouracyl: 0,013023 zł/mg irynotekan: 0,228847 zł/mg docetaksel: 1,158693 zł/mg paklitaksel: 0,392700 zł/mg ramucyrumab: 11,91967 zł/mg triflurydyna/tipiracyl: 6,55423 zł/mg *	DGL 26/11/2025 (średnia za okres 01-09.2025) NFZ 03/09/2025, UR NFZ 5/2025/V (średnia za okres 01-06.2025)
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z programu lekowego	910,17 zł	Wartość punktowa: Zał. 1 do NFZ 93/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku z katalogu chemioterapii	729,30 zł	Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025

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
Hospitalizacja jednego dnia z zastosowaniem jednorazowych pomp elastomerowych do terapii infuzyjnej	935,00 zł	Wartość punktowa: Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego pembrolizumabem	7 741,80 zł / rok	Zał. 2 do NFZ 87/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka niwolumabem	7 741,80 zł / rok	Zał. 2 do NFZ 87/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	505,65 zł / miesiąc	zał. 1j do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie PFS (poza okresem aktywnego leczenia systemowego)	23,25 zł	NFZ 60/2025/DSOZ (wycena punktowa świadczeń); AOTMiT WT.543.4.2025 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Tygodniowy koszt monitorowania pacjentów w stanie progresji choroby	77,54 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.543.4.2025 (cena punktu rozliczeniowego); NICE TA983 [Gomez-Ulloa 2020] (zużycie zasobów)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	PEMBRO+CHT: 3 435,77 zł NIVO+CHT: 3 484,78 zł	statystyki.nfz.gov.pl Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025 Częstości zdarzeń: badanie KEYNOTE-859 (PEMBRO+CHT), CheckMate 649 (NIVO+CHT)
Koszty dalszego leczenia systemowego (na 1 pacjenta)	PEMBRO+CHT: 74 049,83 zł NIVO+CHT: 74 049,83 zł	Ceny leków: DGL 26/11/2025 (kat. CHT), NFZ 03/09/2025, UR NFZ 5/2025/V (PL) Wartość punktowa świadczeń: Zał. 1 do NFZ 93/2025/DGL Zał. 2 do NFZ 87/2025/DGL, Zał. 1e do NFZ 71/2025/DGL Cena punktu: AOTMiT WT.543.4.2025 Rozkład dalszej linii leczenia: KEYNOTE-859 (PEMBRO+CHT), dla NIVO+CHT założono jak dla PEMBRO+CHT Średni czas dalszego leczenia: KEYNOTE-859
Koszt opieki końca życia	21 646,15 zł	AOTMiT WT.521.5.2022, KRN 2024, UR NFZ 5/2024/IV

* cena triflurydyny/tipiracylu obliczona na podstawie danych NFZ – wartości refundacji liczby rozliczonych mg j wynosi 4,65 zł/mg, przy czym należy zauważyć, że NFZ raportuje sumę zużytych mg obu składowych substancji czynnych; jako że dawkowanie triflurydyny/tipiracylu jest ustalane na podstawie dawki triflurydyny (35 mg/m²), w analizie uwzględniono konsekwentnie cenę jednostkową w przeliczeniu na mg triflurydyny (6,55423 zł)

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Prognozy udziałów rynkowych i struktury rynku w scenariuszach istniejącym i nowym, kolejno w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem 3-letniego horyzontu BIA, zamieszczono poniżej.

Tabela 16. 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 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Udział w liczbie pacjentów									
PEMBRO+CHT	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
NIVO+CHT	0%	0%	0%	79%	83%	84%	54%	56%	57%
CHT	100%	100%	100%	21%	17%	16%	46%	44%	43%
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów									
PEMBRO+CHT	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NIVO+CHT	0	0	0	630	658	668	630	658	668
CHT	374	374	374	165	137	127	539	510	501
Razem	374	374	374	795	795	795	1 169	1 169	1 169

Tabela 17. 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 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Udział w liczbie pacjentów									
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów									
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Razem	374	374	374	795	795	795	1 169	1 169	1 169

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

Strategia leczenia	Subpopulacja CPS ≥ 1 do <5			Subpopulacja CPS ≥ 5			Populacja łączna (CPS ≥ 1)		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Udział w liczbie pacjentów									
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów									
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Razem	374	374	374	795	795	795	1 169	1 169	1 169

Tabela 19. Prognozowana liczba nowych pacjentów w scenariuszu nowym (wariant maksymalny).

Strategia leczenia	Subpopulacja CPS ≥ 1 do <5			Subpopulacja CPS ≥ 5			Populacja łączna (CPS ≥ 1)		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Udział w liczbie pacjentów									
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Razem	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Liczba nowych pacjentów									
PEMBRO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NIVO+CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CHT	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Razem	374	374	374	795	795	795	1 169	1 169	1 169

W procesie aktualizacji analiz nie modyfikowano oszacowania liczebności populacji docelowej, gdyż najnowsze dane KRN dotyczące zachorowalności na nowotwory żołądka (ICD-10: C16) w 2023 r. są spójne z przyjętymi w modelu (4,9 tys. nowych rozpoznań / rok).

Zaktualizowaną wersję modelu elektronicznego AE/BIA załączono do niniejszego pisma, natomiast najważniejsze wyniki zaktualizowanych analiz podsumowano poniżej.

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

Tabela 20. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

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

Po aktualizacji kosztów i progu opłacalności, wartość ICUR w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi zł/QALY i znajduje się progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce wynoszącego 244,8 tys. zł/QALY.

Tabela 21. Wyniki analizy inkrementalnej CUA/CEA (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Wyniki	PEMBRO+CHT	CHT	Różnica (PEMBRO+CHT vs CHT)
Całkowite koszty	490 375 zł	113 078 zł	377 296 zł
Uzyskane LY	2,47	1,50	0,97
Uzyskane QALY	2,23	1,37	0,86
ICER [za LYG]		389 502 zł/LYG	
ICUR [za QALY]		440 151 zł/QALY	

Tabela 22. Zestawienie oszacowań kosztów (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Kategoria	PEMBRO+CHT	CHT	PEMBRO+CHT vs CHT
Koszty lekowe, w tym:		1 792 zł	
Immunoterapia (PEMBRO)		0 zł	
Chemioterapia (CHT)	1 985 zł	1 792 zł	193 zł
Koszty podania/wydania leków	12 045 zł	5 169 zł	6 876 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia	8 873 zł	5 864 zł	3 009 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 436 zł	3 251 zł	185 zł
Koszty dalszych linii aktywnego leczenia	68 631 zł	76 403 zł	-7 772 zł
Koszty opieki końca życia	19 628 zł	20 600 zł	-972 zł
Łączny koszt		113 078 zł	

Tabela 23. Zestawienie oszacowań kosztów (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Kategoria	PEMBRO+CHT	CHT	PEMBRO+CHT vs CHT
Koszty lekowe, w tym:	377 762 zł	1 792 zł	375 970 zł
Immunoterapia (PEMBRO)	375 777 zł	0 zł	375 777 zł
Chemioterapia (CHT)	1 985 zł	1 792 zł	193 zł
Koszty podania/wydania leków	12 045 zł	5 169 zł	6 876 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia	8 873 zł	5 864 zł	3 009 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 436 zł	3 251 zł	185 zł
Koszty dalszych linii aktywnego leczenia	68 631 zł	76 403 zł	-7 772 zł
Koszty opieki końca życia	19 628 zł	20 600 zł	-972 zł
Łączny koszt	490 375 zł	113 078 zł	377 296 zł

Tabela 24. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu KEYTRUDA w CUA (przy progu opłacalności 244 821 zł/QALY) – zaktualizowana analiza podstawowa.

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

Obliczona progowa CHB produktu Keytruda jest

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

Tabela 25. Wyniki CMA (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT, z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Kategoria	PEMBRO+CHT	NIVO+CHT	PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT
Koszty lekowe, w tym:		188 892 zł	
Immunoterapia (PEMBRO / NIVO)		186 163 zł	
Chemioterapia (CHT)	2 064 zł	2 729 zł	-665 zł
Koszty podania/wydania leków	13 548 zł	17 351 zł	-3 803 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia	9 888 zł	9 709 zł	179 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 436 zł	3 485 zł	-49 zł
Koszty dalszych linii aktywnego leczenia	66 609 zł	66 609 zł	0 zł
Koszty opieki końca życia	19 064 zł	19 064 zł	0 zł
Łączny koszt		305 110 zł	

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

Średni koszt terapii PEMBRO+CHT wynosi [REDACTED]
[REDACTED] od kosztu leczenia strategią NIVO+CHT (305,1 tys. zł).

Tabela 26. Wyniki CMA (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT, bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowana analiza podstawowa.

Kategoria	PEMBRO+CHT	NIVO+CHT	PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT
Koszty lekowe, w tym:	424 256 zł	188 892 zł	235 364 zł
Immunoterapia (PEMBRO / NIVO)	422 192 zł	186 163 zł	236 029 zł
Chemioterapię (CHT)	2 064 zł	2 729 zł	-665 zł
Koszty podania/wydania leków	13 548 zł	17 351 zł	-3 803 zł
Koszty diagnostyki i monitorowania w trakcie i po zakończeniu leczenia	9 888 zł	9 709 zł	179 zł
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 436 zł	3 485 zł	-49 zł
Koszty dalszych linii aktywnego leczenia	66 609 zł	66 609 zł	0 zł
Koszty opieki końca życia	19 064 zł	19 064 zł	0 zł
Łączny koszt	536 801 zł	305 110 zł	231 691 zł

Tabela 27. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu KEYTRUDA w CMA – zaktualizowana analiza podstawowa.

Produkt leczniczy	Progowa CZN	Progowa UCZ	Progowa CH	Progowa CHB
KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Obliczona progowa CHB produktu Keytruda jest [REDACTED]
[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości kosztów-użyteczności (PEMBRO+CHT vs CHT)

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

Tabela 28. Statystyki rozkładu kosztów i wyników (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana PSA.

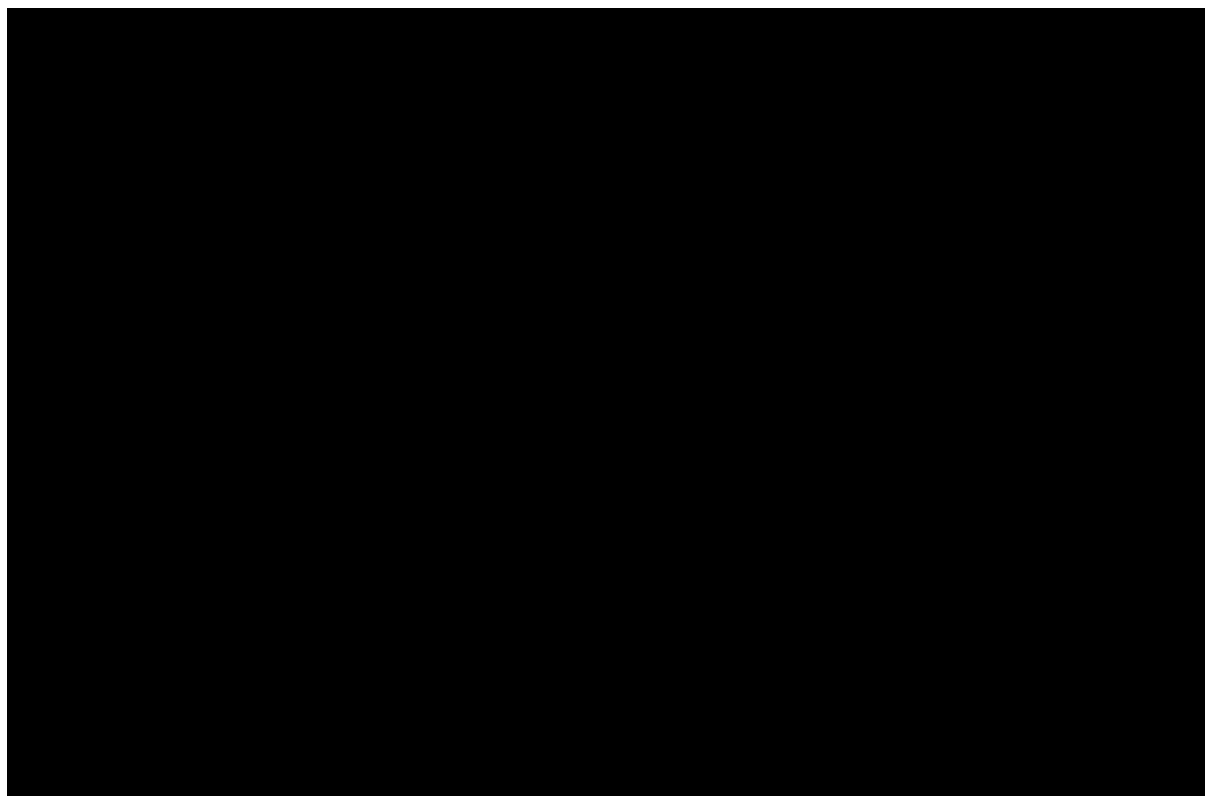
Parametr	średnia (95% CI) – PEMBRO+CHT	średnia (95% CI) – CHT	Różnica - PEMBRO+CHT vs CHT
Koszty całkowite	[REDACTED]	113 095 zł (76 549 zł; 148 210 zł)	[REDACTED]
Lata życia	2,48 (2,15; 2,88)	1,52 (1,34; 1,76)	0,96 (0,55; 1,42)
QALY	2,23 (1,95; 2,58)	1,39 (1,22; 1,59)	0,85 (0,49; 1,24)

Tabela 29. Analiza inkrementalna: uśredniona PDS vs analiza podstawowa (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana PSA.

Analiza	Inkrementalny koszt	Inkrementalny efekt (QALY)	ICUR
Podstawowa (deterministyczna)	████████	0,86	████████
Probabilistyczna (uśrednione wyniki 1 000 iteracji PSA)	████████	0,85	████████
% różnica względem analizy podstawowej	1,3%	-1,2%	2,5%

Wartość ICUR uzyskana dla uśrednionych wyników analizy probabilistycznej nie odbiegała znacząco (różnica 2,5%) od analizy podstawowej.

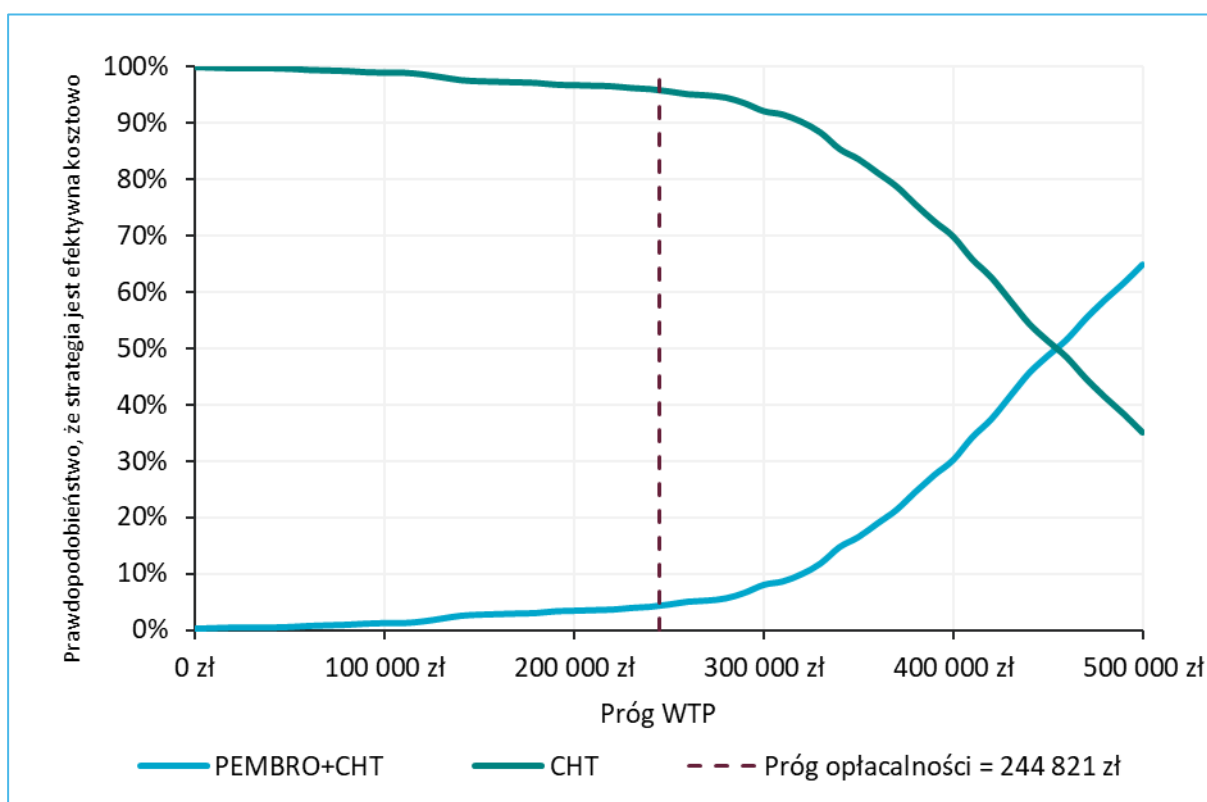
Wykres 15. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana PSA.



W zaktualizowanej analizie z uwzględnieniem RSS **prawdopodobieństwo, że pembrolizumab** w skojarzeniu z chemioterapią **jest strategią efektywną kosztowo** względem terapii CHT, wynosi ██████ przy gotowości do zapłaty na poziomie progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (244 821 zł).

Wyniki zaktualizowanej PSA bez uwzględnienia RSS nie odbiegały znacząco od przedstawionych w pierwotnej analizie - prawdopodobieństwo, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jest strategią efektywną kosztowo względem terapii CHT przy ustawowym progu opłacalności, wynosi 4,3% (zob. Wykres 16).

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowana PSA.



Scenariuszowa analiza wrażliwości użyteczności kosztów (PEMBRO+CHT vs CHT)

Tabela 30. Wyniki analizy scenariuszowej (PEMBRO+CHT vs CHT, z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana AW.

Wariant	Koszty - PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty - CHT	QALY - PEMBRO+CHT	QALY - CHT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR	progowa CZN KEYTRUDA
Analiza podstawowa			113 078 zł	2,23	1,37		0,86			
Korekta połowy cyklu: brak			113 073 zł	2,22	1,36		0,86			
Horyzont: 10 lat			112 161 zł	1,88	1,31		0,57			
Horyzont: 20 lat			112 985 zł	2,14	1,36		0,78			
Dyskontowanie: 0%			116 510 zł	2,63	1,47		1,17			
Dyskontowanie: 5%			113 078 zł	2,10	1,34		0,77			
Utrata efektu w czasie: tak			113 078 zł	2,00	1,37		0,63			
Użyteczności: wg czasu do zgonu			113 078 zł	2,16	1,33		0,83			
Użyteczności stanów: europejski zestaw użyteczności (cross-walk)			113 078 zł	1,89	1,15		0,73			
Użyteczności stanów: zależne od interwencji			113 078 zł	2,24	1,36		0,88			
Użyteczności: bez utraty użyteczności z powodu AEs			113 078 zł	2,09	1,22		0,87			
Użyteczności: bez korekty ze względu na wiek			113 078 zł	2,29	1,38		0,91			
Modele OS: sklejane z 1 węzłem			113 078 zł	1,93	1,37		0,56			
Modele PFS: sklejane z 1 węzłem			113 582 zł	2,23	1,27		0,96			
Krzywa ToT dla PEMBRO: Gamma			113 078 zł	2,23	1,37		0,86			
Krzywa ToT dla PEMBRO: wykładnicza			113 078 zł	2,23	1,37		0,86			
Krzywa ToT dla PEMBRO: Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza			113 078 zł	2,23	1,37		0,86			

KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

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

Wariant	Koszty - PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty - CHT	QALY - PEMBRO+CHT	QALY - CHT	Różnica kosztów	Różnica QALY	ICUR	zmiana ICUR	progowa CZN KEYTRUDA
Chemioterapia: max 6 cykli			109 145 zł	2,23	1,37		0,86			
RDI = 100%			113 198 zł	2,23	1,37		0,86			
Pembrolizumab: schemat co 6 tyg. u 100% leczonych			113 078 zł	2,23	1,37		0,86			
udziały schematów CHT: FP – 100%, CAPOX – 0%			115 305 zł	2,23	1,37		0,86			
udziały schematów CHT: FP – 0%, CAPOX – 100%			112 703 zł	2,23	1,37		0,86			

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

Scenariuszowa analiza wrażliwości minimalizacji kosztów (PEMBRO+CHT vs NIVO+CHT)

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości (CMA, z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowana AW.

Wariant	Koszty - PEMBRO+CHT	w tym koszt ref. KEY-TRUDA	Koszty – NIVO+CHT	Różnica kosztów	zmiana % różnicy kosztów	progowa CZN KEY-TRUDA
Analiza podstawowa			305 110 zł			
Korekta połowy cyklu: brak			305 104 zł			
Horyzont: 10 lat			301 023 zł			
Horyzont: 20 lat			303 753 zł			
Dyskontowanie: 0%			317 043 zł			
Modele OS: sklejane z 1 węzłem			306 565 zł			
Modele PFS: sklejane z 1 węzłem			304 870 zł			
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: Gamma			279 435 zł			
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: wykładnicza			285 073 zł			
Krzywa ToT dla PEMBRO/NIVO: Kaplan-Meier + ekstrapolacja wykładnicza			294 885 zł			
Chemioterapia: max 6 cykli			302 381 zł			
RDI = 100%			315 172 zł			
PEMBRO: co 6 tyg. (100%)			305 110 zł			
NIVO: co 3 tyg. (100%)			301 588 zł			
NIVO: co 2 tyg. (100%)			307 456 zł			
PEMBRO: co 6 tyg. (100%) NIVO: o 3 tyg. (100%)			301 588 zł			
PEMBRO: co 6 tyg. (100%) NIVO: co 2 tyg. (100%)			307 456 zł			
CHT w ramieniu PEMBRO+CHT: FP – 100%, CAPOX – 0%			305 110 zł			
CHT w ramieniu PEMBRO+CHT: FP – 0%, CAPOX – 100%			305 110 zł			

Analiza wpływu na budżet – wariant podstawowy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowany wariant podstawowy.

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	118 061 744 zł	215 604 494 zł	234 947 161 zł

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥ 1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Po aktualizacji analizy, prognozowany inkrementalny wpływ na budżet objęcia refundacją produktu KEYTRUDA wynosi kolejno [REDACTED] rocznie w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (07.2026-06.2029). Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji pembrolizumabu w scenariuszu nowym, wynosi [REDACTED]. Wyniki wariantu podstawowego BIA bez uwzględnienia RSS dla produktu Keytruda przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowany wariant podstawowy.

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥ 1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	118 061 744 zł	215 604 494 zł	234 947 161 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥ 1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Wyniki podstawowego wariantu BIA w podziale na subpopulacje wg CPS (≥ 1 do <5 oraz ≥ 5) przedstawiono w poniższych tabelach, kolejno w wariancie z uwzględnieniem RSS i bez RSS. [REDACTED]

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

[REDACTED] Należy przy tym zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie obejmuje

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wydatki na refundację KEYTRUDA - subpopulacja z CPS ≥ 1 do <5			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowany wariant podstawowy – subpopulacja z CPS ≥ 5 .

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego - subpopulacja z CPS ≥ 5			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	96 571 646 zł	178 344 945 zł	195 222 649 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA - subpopulacja z CPS ≥ 5			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowany wariant podstawowy – subpopulacja z CPS ≥ 1 do <5 .

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego - subpopulacja z CPS ≥ 1 do <5			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	21 490 097 zł	37 259 549 zł	39 724 513 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA - subpopulacja z CPS ≥ 1 do <5			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowany wariant podstawowy – subpopulacja z CPS ≥ 5 .

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego - subpopulacja z CPS ≥ 5			

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	96 571 646 zł	178 344 945 zł	195 222 649 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA - subpopulacja z CPS ≥ 5			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Analiza wpływu na budżet – warianty skrajne

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowany wariant minimalny.

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥ 1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	118 061 744 zł	215 604 494 zł	234 947 161 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥ 1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowany wariant minimalny.

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥ 1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	118 061 744 zł	215 604 494 zł	234 947 161 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥ 1)			
Scenariusz nowy			

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

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (z uwzględnieniem RSS) – zaktualizowany wariant maksymalny.

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	118 061 744 zł	215 604 494 zł	234 947 161 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia (bez uwzględnienia RSS) – zaktualizowany wariant maksymalny.

Kategoria	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Całkowite wydatki płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	118 061 744 zł	215 604 494 zł	234 947 161 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			
Wydatki na refundację KEYTRUDA we wnioskowanym wskazaniu (CPS ≥1)			
Scenariusz nowy			
Scenariusz istniejący	0 zł	0 zł	0 zł
Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący)			

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

Wariant analizy	Wpływ na budżet [zł]			Wydatki na ref. KEYTRUDA [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
Wariant podstawowy						
AW 1: PEMBRO w schemacie co 6 tyg.						

Wariant analizy	Wpływ na budżet [zł]			Wydatki na ref. KEYTRUDA [zł]		
	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 1	Rok 2	Rok 3
AW 2: rozkład CHT (ramiona PEMBRO+CHT i CHT): FP – 100%						
AW 3: rozkład CHT (ramiona PEMBRO+CHT i CHT): CAPOX – 100%						
AW 4: rozkład CHT (ramię NIVO+CHT): FOLFOX – 100%						
AW 5: rozkład CHT (ramię NIVO+CHT): CAPOX – 100%						
AW 6: spadek liczby zachorowań na raka żołądka						
AW 7: wzrost liczby zachorowań na raka żołądka						
AW 8: % z rakiem gruczołowym – min						
AW 9: % z rakiem gruczołowym – max						
AW 10: % otrzymujący leczenie systemowe – min						
AW 11: % otrzymujący leczenie systemowe – max						
AW 12: % z rakiem HER2-ujemnym – min						
AW 13: % z rakiem HER2-ujemnym – max						
AW 14: % z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 – min						
AW 15: % z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1 – max						
AW 16: rozkład kategorii CPS ($\geq$ 1 do <5 i $\geq$ 5) – min						
AW 17: rozkład kategorii CPS ($\geq$ 1 do <5 i $\geq$ 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						

Zaktualizowane wyniki pozostałych analiz (jednokierunkowej AW w CUA, scenariuszowej AW bez uwzględnienia RSS w CUA i BIA) są możliwe do przeliczenia w wersji elektronicznej modelu, załączonej do niniejszego pisma. Wnioski z ww. analiz nie zmieniły się znacząco w porównaniu z pierwotną analizą.

Piśmiennictwo

- Ajani 2025** Ajani JA, Alsina M, Moehler M, Lee KW, Tang W, Steenkamp J, Prentiss E, Wang K, Hooper B, Zhan L. Comparative efficacy and safety of tislelizumab and other programmed cell death protein 1 inhibitors in first-line treatment of advanced gastroesophageal cancers: a systematic review and network meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2025 Nov;28(6):1021-1032. doi: 10.1007/s10120-025-01660-4. Epub 2025 Oct 4. PMID: 41045401; PMCID: PMC12630173.
- Al Sayah 2025** Al Sayah F, Jin X, Short H, McClure NS, Ohinmaa A, Johnson JA. A Systematic Literature Review of Important and Meaningful Differences in the EQ-5D Index and Visual Analog Scale Scores. *Value In Health*, 28, 3, March 2025, 460-476, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2024.11.006>.
- AWA Keytruda 2022** Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)” Analiza weryfikacyjna; Nr: OT.4231.7.2022, data ukończenia: 13.04.2022 r.
- Cheng 2024** Cheng LL, Chen LA, Cheng JY, Herdman M, Luo N. Systematic review reveals that EQ-5D minimally important differences vary with treatment type and may decrease with increasing baseline score. *Journal of Clinical Epidemiology*, 174 (2024), 111487. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2024.111487>.
- ChPL Keytruda 17/11/2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 17.11.2025 r. – EMA/X/0000248795 (ChPL opublikowano na portalu EMA 03.12.2025 r.). Dostępne online pod adresem:
- <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm>
 - <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
- Data ostatniego dostępu: 11.12.2025 r.
- ChPL Keytruda 19/06/2025** Charakterystyka Produktu Leczniczego KEYTRUDA z dnia 19.06.2025 r. – EMEA/H/C/PSUSA/00010403/202409. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm>
- Data ostatniego dostępu: 11.12.2025 r.
- Clarke 2024** Clarke NA, Braverman J, Worthy G, Shaw JW, Bennett B, Dhanda D, Cocks K. A Review of Meaningful Change Thresholds for EORTC QLQ-C30 and FACT-G Within Oncology. *Value Health*. 2024 Apr;27(4):458-468. doi: 10.1016/j.jval.2023.12.012. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38191023.
- EORTC 2001** EORTC QLQ-C30 Scoring Manual.
- Dostęp on-line pod adresem: <http://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
- Data ostatniego dostępu: 12.12.2025
- KEYNOTE-689** Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, Chernock R, Tahara M, Harrington KJ, Klochikhin AL, Braña I, Vasconcelos Alves G, Hughes BGM, Oliva M, Pinto Figueiredo Lima I, Ueda T, Rutkowski T, Schroeder U, Mauz PS, Fuereder T, Laban S, Oridate N, Popovtzer A, Mach N, Korobko Y, Costa DA, Hooda-Nehra A, Rodriguez CP, Bell RB, Manschot C, Benjamin K, Gumuscu B, Adkins D; KEYNOTE-689 Investigators. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Jul 3;393(1):37-50.

- Koller 2022** Koller M, Musoro JZ, Tomaszewski K, Coens C, King MT, Sprangers MAG, Groenvold M, Cocks K, Velikova G, Flechtner HH, Bottomley A. Minimally important differences of EORTC QLQ-C30 scales in patients with lung cancer or malignant pleural mesothelioma – Interpretation guidance derived from two randomized EORTC trials. *Lung Cancer*, 167, 2022, 65-72, ISSN 0169-5002, <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.03.018>.
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 08.12.2025 r.]
- Lowery 2025** Lowery MA, Wyrwicz LS, Oh DY, Shiu KK, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Fernández MG, Li J, Çil T, Cruz FM, Qin S, Guan Y, Valderrama A, Bordia S, Rha SY. First-line pembrolizumab plus chemotherapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Health-related quality of life from the randomized phase III KEYNOTE-859 trial. *Eur J Cancer*. 2025 Dec 9;231:115807. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115807. Epub 2025 Sep 20. PMID: 41175805.
- McHorney 2020** McHorney CA, Cha E, Becker CC. PG137. THRESHOLDS FOR MEANINGFUL CHANGE FOR THE EQ-5D VAS AND EORTC QLQ-C30 PHYSICAL AND ROLE FUNCTIONING SCALE IN GASTROINTESTINAL-RELATED CANCERS. Prepared for Virtual ISPOR 2020, May 18–20, 2020.
- Musoro 2019** Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, King MT, Cocks K, Sprangers MA, Groenvold M, Velikova G, Flechtner HH, Bottomley A; EORTC Breast and Quality of Life Groups. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Jun 4;3(3):pkz037. doi: 10.1093/jncics/pkz037. PMID: 32328553; PMCID: PMC7050000.
- Musoro 2020** Musoro JZ, Sodergren SC, Coens C, Pochesci A, Terada M, King MT, Sprangers MAG, Groenvold M, Cocks K, Velikova G, Flechtner HH, Bottomley A; EORTC Quality of Life, Gastro-intestinal Groups. Minimally important differences for interpreting the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy. *Colorectal Dis*. 2020 Dec;22(12):2278-2287. doi: 10.1111/codi.15295. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32767619.
- Musoro 2023** Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG, Brandberg Y, Groenvold M, Flechtner HH, Cocks K, Velikova G, Dirven L, Greimel E, Singer S, Pogoda K, Gamper EM, Sodergren SC, Eggermont A, Koller M, Reijneveld JC, Taphoorn MJB, King MT, Bottomley A; EORTC Melanoma, Breast, Head and Neck, Genito-urinary, Gynecological, Gastro-intestinal, Brain, Lung and Quality of Life Groups. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. *Eur J Cancer*. 2023 Jul;188:171-182. doi: 10.1016/j.ejca.2023.04.027. Epub 2023 May 7. PMID: 37257278.
- NCCN 3.2025 GC** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer Version 3.2025 — August 22, 2025
- NCCN 3.2025 GEJC Poland** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Poland. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 3.2025 — August 1, 2025
- NCCN 4.2025 GEJC** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Version 4.2025 — August 22, 2025
- Pickard 2007** Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:4. PMID: 18154669; PMCID: PMC2248572.

- PTOK 2014** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r. Aktualizacja na dzień 07.08.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [dostęp: 19.12.2025 r.]
- Rha 2023a** 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. 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; 24(11):1181-1195. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00515-6
- Rha 2024** Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber PE, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Vasconcelos Alves G, Garrido M, Shiu K-K, González Fernández M, Li J, Lowery MA, Cil T, Melo Cruz F, D-Y, Bordia S, Bhagia P, Qin S. Pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Updated results from the KEYNOTE-859 study. *Journal of Clinical Oncology*. 43(16).
- Rha 2025** Rha SY, Wyrwicz L, Yanez Weber P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, Rivera F, Alves G, Garrido M, Shiu K-K, González Fernández M, Li J, Lowery M, Cil T, Cruz F, Oh D-Y, LeConte P, Bhagia P, Qin S. KEYNOTE-859: 4.5-year median follow-up of pembrolizumab plus chemotherapy for previously untreated advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 43(16).
- Shitara 2020** Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekkurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(10):1571-1580. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3370
- Wainberg 2022** Wainberg ZA, Shitara K, Van Cutsem E, Wyrwicz L, Wook Lee K, Kudaba I, Garrido M, Chung HCC, Lee J, Salguero HRC, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Goekkurt E, Satake H, Chao J, Kher U, Shah S, Bhagia P, Tabernero J. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(4 SUPPL).