



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku

Keytruda (pembrolizumab)

w ramach programu lekowego:

B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia
żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Analiza weryfikacyjna

DWOK.423.1.1.2025

Data ukończenia: 20 stycznia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.; BeOne Medicines Poland sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i BeOne Medicines Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.; BeOne Medicines Poland sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o.o. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o.o. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o.o. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

² podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAPOX	Oksaliplatyna + kapecytabina
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	Combined Positive Score
CR	Odpowiedź całkowita (Complete Response)
CHT/CTH	Chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DCO	Data odcięcia danych
DCR	Wskaźnik kontroli choroby (Disease Control Rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC-QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
ESMO	European Society for Medical Oncology
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FP	5-fluorouracyl + cisplatyna
O	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, 5-fluorouracyl i kwas folinowy
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GC	Rak żołądka (Gastric Cancer)
GEJC	Połączenie żołądkowo-przełykowego (Gastro-Oesophageal Junction)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICI	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (Immune Checkpoints Inhibitors)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intention To Treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIVO	Niwolumab
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD	Progresja choroby (Progressive Disease)
PD-L1	ligand programowanej śmierci komórki 1 (Programmed Death-Ligand 1)
PEM	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (Progression-Free Survival)
PGBRŻ	Polska Grupa Badań nad Rakiem Żołądka
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PR	Odpowiedź częściowa (Partial Response)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMIT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
XP	kapecytabina + cisplatyna

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.1.2. Ocena badań	30
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
5. Ocena analizy ekonomicznej	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	47
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2. Wyniki analizy progowej	50
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	50
5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości	50
5.2.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości	51
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	52
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	54
6. Ocena analizy wpływu na budżet	55
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	55
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	55
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	58
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	58
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	60
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61

6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	62
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	64
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	66
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	67
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	70
10.	Źródła	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.11.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1929.2025.13.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C-15-C16)”, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanego lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Grupa limitowa:

- Obecnie istniejąca grupa limitowa „1143.0, Pembrolizumab”

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN11 9BU

Wielka Brytania

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna, 51,

00-867, Warszawa,

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Keytruda jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i dotyczy leczenia w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 (I linia leczenia).

Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Keytruda

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml						
Z RSS							

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Dodatkowo należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie pierwszej linii dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 , natomiast oceniana technologia (pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę) jest już refundowana w ramach programu lekowego B.58. w pierwszej linii leczenia w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 , jak i w populacji dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 . Jednocześnie kwalifikacja pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem połączenia przełykowo-żołądkowego ograniczona została do typu I wg klasyfikacji Siewerta. Tym samym, część wnioskowanej populacji tj. pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym HER-2 ujemnym gruczolakiem połączenia przełykowo-żołądkowego o typie I wg klasyfikacji Siewerta z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 ma już możliwość leczenia pembrolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Rak przełyku (ICD-10: C15), połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) lub żołądka (ICD-10: C16) to nowotwory złośliwe układu pokarmowego.

Rak żołądka

Nowotwór może rozwinąć się w każdej części, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odzwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%). Zwykle nowotwór tworzy się w obrębie błony śluzowej, która wyściela żołądek od wewnątrz i stanowi jedną z czterech warstw tworzących jego ścianę. Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (adenocarcinoma). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyściełającej żołądek. Inne, rzadsze

nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego (GIST).

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2023 r. liczba zachorowań wyniosła 4 896 osób, w tym 2 974 mężczyzn i 1 922 kobiet. Łącznie w 2023 r. z powodu raka żołądka w Polsce zmarło 4591 pacjentów.

Wycięcie raka wczesnego rokuje bardzo dobrze (ok. 90% przeżyć 5-letnich) w przeciwieństwie do raka zaawansowanego, w którym przeżywalność 5-letnia wynosi 10-15%.

Źródło: KRN 2023, Szczeklik 2021

Rak połączenia żołądkowo-przłykowego

Połączenie przełykowo-żołądkowe (gastroesophageal junction – GEJ) – nie istnieje ogólnie przyjęte jedno kryterium oceny dokładnej lokalizacji połączenia przełykowo-żołądkowego. W sferze koncepcyjnej jest to miejsce, w którym kończy się przełyk, a zaczyna żołądek. Powstały liczne definicje GEJ tworzone przez lekarzy klinicystów, radiologów i patologów. Należą do nich:

- definicja endoskopowa I – GEJ to miejsce, w którym kończy się nabłonek wielowarstwowy płaski przełyku i zaczyna nabłonek cylindryczny żołądka – dokładne określenie tego punktu ma istotne znaczenie dla oceny endoskopowej przełyku Barretta;
- definicja endoskopowa II – górna granica fałdów żołądkowych – powszechnie stosowana definicja przez endoskopistów ze Stanów Zjednoczonych i Europy;
- definicja endoskopowa III – GEJ jest wyznaczone przez dolną granicę naczyń żylnych palisadowanych obecnych w błonie śluzowej i podśluzowej przełyku – definicja ta stosowana jest często w Japonii;
- definicja radiologiczna – GEJ stanowi rejon dolnego zwieracza przełyku;
- definicja morfologiczna – zazwyczaj ostra granica pomiędzy nabłonkiem wielowarstwowym płaskim przełyku a nabłonkiem gruczołowym wpustu żołądka;
- definicja anatomiczna nowotworów GEJ – klasyfikacja Siewerta-Stein – dzieli raki gruczołowe GEJ na typ I, tj. guzy dystalnej części przełyku, których epicentrum zlokalizowane jest w odległości 1–5 cm powyżej GEJ, typ II, tj. raki gruczołowe wpustu, których epicentrum znajduje się do 1 cm powyżej i 2 cm poniżej GEJ, oraz typ III, tj. raki gruczołowe podwpustowej części żołądka (epicentrum 2–5 cm poniżej GEJ). Klasyfikacja Siewerta jest stosowana przez College of American Pathologists.

Raki gruczołowe połączenia przełykowo-żołądkowego to guzy przekraczające GEJ bez względu na to, gdzie znajduje się główna masa i epicentrum guza. Raki gruczołowe posadowione w całości powyżej GEJ traktowane są jako raki przełyku, raki umiejscowione w całości poniżej GEJ są rakami żołądka (zalecane obecnie określenie to „raki proksymalnej części żołądka”, nie należy stosować określenia „raki wpustu”).

Źródło: AWA OT.4231.68.2022

Liczebność wnioskowanej populacji

Według danych NFZ w latach 2021-2025 (dane dla 2025 r. pochodzą z okresu do 11.2025) liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C16 (nowotwór złośliwy żołądka) mieściła się w zakresie od 445 do 688 pacjentów. Liczbę pacjentów w latach 2021-2025 w oparciu o dane NFZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Liczba pacjentów z rozpoznaniem nowotwór złośliwy żołądka (ICD-10: C16 wraz z podkodami) w okresie 2021–2025, u których sprawozdano dany kod [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ, data odcięcia: 11.2025]

Kod wg ICD-10	Rok				
	2021	2022	2023	2024	2025
C16	159	180	172	179	134
C16.0 Wpust	82	88	126	119	64
C16.1 Dno żołądka	10	6	14	7	6
C16.2 Trzon żołądka	69	65	77	87	47
C16.3 Ujście odźwiernika	12	14	20	9	6
C16.4 Odźwiernik	25	32	30	19	18
C16.5 Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone	10	11	10	9	6

Kod wg ICD-10	Rok				
	2021	2022	2023	2024	2025
C16.6 Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone	1	1	3	7	8
C16.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka	47	55	54	48	38
C16.9 Żołądek, umiejscowienie nieokreślone	110	138	182	170	118
Suma	525	590	688	654	445

Według danych NFZ w latach 2021-2024 liczba nowych przypadków z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C16 mieściła się w zakresie od 435 do 577 pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Zapadalność wg danych NFZ – liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C16 (lata 2021-2025) [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 11.2025 r.)]

Kod wg ICD-10	Rok				
	2021	2022	2023	2024	2025
C16 Nowotwór złośliwy żołądka	128	143	135	141	96
C16.0 Wpust	64	62	107	89	39
C16.1 Dno żołądka	8	6	14	7	5
C16.2 Trzon żołądka	61	53	70	73	38
C16.3 Ujście odźwiernika	11	13	15	5	5
C16.4 Odźwiernik	23	29	27	16	14
C16.5 Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone	8	9	10	6	4
C16.6 Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone	1	1	3	6	8
C16.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka	40	45	43	42	35
C16.9 Żołądek, umiejscowienie nieokreślone	91	114	153	141	85
Suma	435	475	577	526	329

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach PL B.58 w latach 2022-2025 w podziale na substancje czynne. W 2024 r. liczba pacjentów objętych programem lekowym B.58 wyniosła łącznie (dla całego PL, niezależnie od substancji czynnej i linii leczenia) 1 601 osób.

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.58 w latach 2022-2025 [źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data odcięcia: 11.2025)]

Subst. czynna	2022	2023	2024	2025*
Ipilumab	-	11	65	59
Niwolumab	14	287	965	987
Pembrolizumab	-	100	165	129
Ramucyrumab	21	341	466	395
Trifluridine/tipiracil	-	54	168	101
Trastuzumab	233	104	-	-

*data odcięcia: 11.2025

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, liczba nowych zachorowań w Polsce wśród dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu wynosi ok. 2 240 osób, z czego 30% stanowi odsetek, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Dr n. med. Wiesław Bal, liczbę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w ramach proponowanego programu lekowego B.58, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją szacuje na ok. 2 000 - 2 500 osób rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory w ocenianym wskazaniu uwzględnił niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (schematy CAPOX/FOLFOX) dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 oraz standardową chemioterapię (FP/CAPOX) dla pacjentów z CPS ≥ 1 . Agencja uznała oba komparatory za zasadne i spójne w analizach na dzień złożenia wniosku.

Należy przy tym zaznaczyć, że w ramach ocenianego wskazania u pacjentów z udokumentowaną i potwierdzoną ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 5\%$ w styczniu 2026 r. objęty refundacją został produkt leczniczy Tevimbra (tislelizumab).

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: Dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz Dr n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W odpowiedzi na pytanie dotyczące problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych, Dr n. med. Wiesław Bal wskazał na *ograniczenie do populacji pacjentów z PD-L1 CPS $> 5\%$* , natomiast Dr n. med. Filipczyk-Cisarż podkreśliła *brak możliwości zastosowania połączenia immunoterapii z chemioterapią u pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS < 5* .

W odpowiedzi na pytanie dotyczące potencjalnych rozwiązań systemowych, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu, Dr n. med. Filipczyk-Cisarż wskazała, że *Ocena ekspresji PD-L1 rutynowo w sytuacji zaawansowanej choroby, wówczas wprowadzenie w/w technologii pozwoli na zastosowanie terapii większej liczbie chorych, którzy zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-859 odniosą korzyść z leczenia*.

Ekspert wskazał, że grupy pacjentów mogące odnieść największą korzyść z ocenianej terapii stanowią osoby kwalifikowane zgodnie z obowiązującymi kryteriami programu lekowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono dwa randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (PEM+CHT) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w porównaniu z samą chemioterapią standardową - KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062.

Wyniki metaanaliz wykonanych przez wnioskodawcę, uwzględniających dane z najdłuższych okresów obserwacji dostępnych dla badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (okres obserwacji ok. 54 mies.) wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii PEM+CHT w porównaniu do samej chemioterapii, w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,76 (95% CI: 0,68; 0,84) w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie ≥ 1 wg CPS. Mediana OS wyniosła 13,0 mies. i 11,4 mies. odpowiednio w grupie PEM+CHT i PLC+CHT w badaniu KEYNOTE-859 oraz 12,5 mies. oraz 11,1 mies. w badaniu KEYNOTE-062. Mediana PFS wyniosła 6,9 mies. i 5,6 mies. odpowiednio w grupie PEM+CHT i PLC+CHT w badaniu KEYNOTE-859 oraz 6,9 mies. oraz 6,5 mies. w badaniu KEYNOTE-062.

Wyniki analizy dla najdłuższego okresu obserwacji przeprowadzonej w ramach badania KEYNOTE-859 wskazują również na istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej oraz wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie PEM+CHT względem osób leczonych PLC+CHT w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 (zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi o 9,3%).

Ponadto, wyniki badania KEYNOTE-859 uzyskane w ramach analizy głównej (mediana okresu obserwacji 31 mies.) raportowano w podgrupach wyodrębnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Największy wpływ na redukcję ryzyka zgonu raportowano w podgrupie, w której poziom ekspresji PD-L1 wynosił ≥ 10 wg CPS (35% całej populacji badania). W tej podgrupie dodanie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii przełożyło się na wydłużenie mediany OS o 3,9 miesiąca (HR dla OS 0,65; 95%CI (0,53; 0,79)), wydłużenie PFS o 2,5 miesiąca (HR 0,62, 95% CI (0,51; 0,76)), oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) o 17,5%³. Natomiast w podgrupie o CPS od 1 do < 10 (43% całej populacji badania) wydłużenie mediany przeżycia całkowitego wyniosło 0,2 miesiąca (HR dla OS 0,83 95% CI (0,70; 0,99),

³ Wyniki raportowane w tej podgrupie dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana 54 mies.) są spójne z analizą główną tj. dodanie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii przełożyło się na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) o 4 miesiące (HR dla OS 0,64; 95% CI (0,53; 0,77), wydłużenie czasu do progresji choroby (PFS) o 2,2 miesiąca oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) o 17,1%.

wydłużenie PFS o 0,3 miesiąca (HR 0,83, 95%CI (0,70; 0,99)) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi o 3%.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań RCT porównujących efektywność kliniczną PEM+CHT względem niwolumabu (NIVO+CHT) w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo–przełykowego. Na potrzeby porównania pośredniego PEM+CHT vs. NIVO+CHT, w wyniku przeglądu przeprowadzonego dla NIVO do analizy włączono jedno RCT tj. badanie Checkmate 649. Z uwagi na wskazania rejestracyjne i refundacyjne niwolumabu, porównanie pośrednie przeprowadzono w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 ⁴.

Wyniki przeprowadzonego porównania (przeprowadzono przy użyciu klasycznej metody Buchera) wskazują na [redacted], PEM+CHT vs. NIVO+CHT.

Ponadto, w odniesieniu do oceny odpowiedzi na leczenie, w ramach porównania pośredniego nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PEM+CHT vs NIVO + CHT) w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących PEM+CHT z NIV+CHT.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematów z NIV i PEM oparto na wynikach porównania pośredniego.

Brak jest badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki metaanalizy badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wskazują, że w grupie leczonej PEM +CHT w porównaniu do grupy leczonej CHT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych podczas leczenia (TEAEs). Dla większości pozostałych kategorii AEs, ryzyko wystąpienia zdarzenia było wyższe w grupie PEM+CHT niż w grupie kontrolnej: TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) dowolnego stopnia nasilenia; TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia.

Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz TRAEs prowadzących do zgonu.

W pozostałych rozpatrywanych kategoriach zdarzeń niepożądanych (ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zakończenia leczenia), a także w przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (nudności, biegunka, niedokrwistość, neuropatia obwodowa, zmęczenie, wymioty, zmniejszenie liczby płytek krwi) zarówno ogółem, jak i w stopniu nasilenia 3 lub wyżej, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W wyniku porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia TRAEs w stopniu nasilenia 3 lub wyżej po zastosowaniu schematu PEM+CHT, w porównaniu ze schematem NIVO+CHT.

Wnioski płynące z opublikowanych przeglądów systematycznych są zgodne z wynikami uzyskanymi przez wnioskodawcę z zakresu analizy bezpieczeństwa dla porównań PEM+CHT vs CHT oraz PEM+CHT vs NIVO+CHT.

Analiza ekonomiczna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono:

- analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano PEM+CHT vs CHT w horyzoncie dożywnym (30-letnim),
- analizę minimalizacji kosztów w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , w ramach której porównano PEM+CHT vs NIVO+CHT w horyzoncie dożywnym (30-letnim).

W perspektywie płatnika publicznego stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze [redacted]. Oszacowany ICUR dla

⁴ Po stronie schematu PEM+CHT, w odnalezionych badaniach KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062 nie raportowano wyników dla podgrupy CPS > 5 . Przy czym, w analizie wnioskodawcy uwzględniono wyniki opublikowane dla tej podgrupy w dokumencie EPAR EMA.

porównania PEM+CHT vs CHT wyniósł 440 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED]. Wartości te znajdują się odpowiednio powyżej oraz poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast stosowanie PEM+CHT w miejsce NIVO+CHT, jest [REDACTED]. Koszt inkrementalny wyniósł 232 tys. zł w wariancie bez RSS oraz [REDACTED].

Analiza wrażliwości wskazuje na stabilności wniosków płynących z analizy podstawowej w przypadku analizy deterministycznej (CUA) oraz scenariuszy (CUA, CMA), [REDACTED]

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii tj. schematu PEMBRO+CHT nad CHT w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego OS w randomizowanym badaniu klinicznym KEYNOTE-859 w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W perspektywie płatnika publicznego oszacowana progowa cena hurtowa brutto [REDACTED]

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych nie wykazała istotnych ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Natomiast z uwagi na uzyskanie informacji [REDACTED] oraz objęcie refundacją dodatkowego komparatora tj. produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) przeprowadzono dodatkowe obliczenia własne. Przyjęto model CMA zakładając brak IS różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy PEM+CHT względem TIS+CHT. Uwzględniono wyłącznie wariant z RSS.

Przy uwzględnieniu [REDACTED] Opdivo, PEM+CHT [REDACTED] względem NIVO+CHT, koszt inkrementalny wyniósł [REDACTED]. Natomiast stosowanie PEM+CHT w miejsce TIS+CHT jest [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet oszacował prognozowane wydatki płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab, PEM) w 3-letnim horyzoncie czasowym (lipiec 2026 – czerwiec 2029).

Liczebność populacji łącznej z CPS ≥ 1 rozpoczynającej leczenie PEM + CHT w ramach PL B.58. oszacowano w scenariuszu nowym odpowiednio na [REDACTED] z czego liczba pacjentów z CPS ≥ 1 i < 5 oraz CPS ≥ 5 wynosi odpowiednio [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego wskazania w populacji łącznej pacjentów z CPS ≥ 1 nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika o ok. [REDACTED] PLN ok. [REDACTED] PLN i ok. [REDACTED] PLN odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 73 mln PLN, ok. 148 mln PLN i ok. 179 mln PLN odpowiednio w I., II. i III. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

W przypadku objęcia refundacją terapii PEM + CHT w ramach wnioskowanego wskazania w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 i < 5 nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika o ok. [REDACTED] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji z uwzględnieniem RSS, natomiast w przypadku subpopulacji z CPS ≥ 5 , wprowadzenie PEM + CHT generować będzie [REDACTED] wydatków płatnika w I. i II. roku refundacji o odpowiednio o ok. [REDACTED] oraz [REDACTED] w III. roku refundacji z uwzględnieniem RSS.

W ramach analizy wrażliwości, największy wpływ na [REDACTED] wydatków płatnika w I, II i III. roku refundacji ma wariant uwzględniający minimalny udział pacjentów z CPS ≥ 5 wśród pacjentów z CPS ≥ 1 , tj. 62,1%, generując odpowiednio [REDACTED] wydatków inkrementalnych [REDACTED] względem analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS.

⁵Cena hurtowa brutto, dla której koszt wnioskowanej technologii jest równy kosztowi komparatora

Z kolei, największy wpływ na [] wydatków płatnika w I., II. i III. roku refundacji z RSS ma wariant uwzględniający maksymalny udział pacjentów z CPS ≥ 5 wśród pacjentów z CPS ≥ 1 , tj. 73,7%, generując [] względem analizy podstawowej.

Ze względu na [] przeprowadzono obliczenia własne. Uwzględnienie [] skutkuje [] wydatków inkrementalnych w populacji łącznej pacjentów z CPS ≥ 1 o [] względem analizy podstawowej w I., II oraz III. roku refundacji. Powyższe spowodowane jest [] kosztów inkrementalnych o ok. [] w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 .

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewność dotyczącą prognozowanych udziałów rynkowych pembrolizumabu, w szczególności w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , wynikającą z nieuwzględnienia w analizie wszystkich dostępnych i potencjalnych opcji leczenia. W subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 5 jako komparator przyjęto wyłącznie niwolumab, podczas gdy od 1 stycznia 2026 r. do refundacji w ramach programu lekowego B.58 w ocenianym wskazaniu włączono tislelizumab, a jednocześnie trwa proces oceny zolbetuksymabu, co utrudnia wiarygodne oszacowanie przyszłej struktury rynku. Dodatkowo brak doprecyzowania nowotworów połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) pod względem klasyfikacji Siewerta oraz trudność w jednoznacznym rozdzieleniu populacji nowo kwalifikowanej od pacjentów już objętych refundacją (pembrolizumab dostępny u chorych z GEJC typu I wg klasyfikacji Siewerta z CPS ≥ 10) ograniczają wiarygodność oszacowań przedstawionych w analizie.

Z uwagi na powyższe niepewności odstąpiono od przeprowadzenia własnych obliczeń porównujących wydatki płatnika publicznego w scenariuszu, w którym w analogicznym wskazaniu refundowany jest również tislelizumab oraz potencjalnie dostępny byłby zolbetuksymab.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego. Natomiast, dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał, że w zapisach programu dotyczących dawkowania leków nie przewidziano rozwiązań analogicznych do tych obowiązujących dla niwolumabu, tj. „w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia pembrolizumabem”.

Komentarz analityków Agencji: zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-859, w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności związanej z chemioterapią dopuszczalne było trwałe odstawienie leczenia cytotoksycznego oraz kontynuowanie leczenia jedynie pembrolizumabem.

Uwagi analityków Agencji

W programie lekowym B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w części dot. leczenia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego istnieje zapis odnoszący się do *leczenia zaawansowanego gruczolaka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego*. Spośród wymienionych opcji leczenia wymienione jest: *leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia)*. Jednocześnie kwalifikacja pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym **gruczolakiem połączenia przełykowo-żołądkowego ograniczona została do typu I wg klasyfikacji Siewerta**.

Należy zauważyć, że w projekcie PL B.58., w którym wskazanie określono jako gruczolakorak żołądka lub **połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 , nie wskazano, których typów gruczolaka połączenia żołądkowo-przełykowego według klasyfikacji Siewerta dotyczy to rozpoznanie**. Brak doprecyzowania może oznaczać, że pacjenci z gruczolakiem połączenia żołądkowo-przełykowego wszystkich typów wg klasyfikacji Siewerta (I-III), przy spełnieniu kryterium CPS ≥ 1 mogliby być kwalifikowani do leczenia w tej części programu, niezależnie od lokalizacji anatomicznej nowotworu. W konsekwencji może prowadzić to do nakładania się populacji pacjentów pomiędzy poszczególnymi częściami PL oraz niejednoznacznej kwalifikacji pacjentów, w szczególności chorych z GEJC z typu I wg Siewerta.

W odniesieniu do stanowisk ekspertów klinicznych należy wskazać, że zarówno dr Emilia Filipczyk-Cisarż, jak i dr Wiesław Bal potwierdzili, iż wnioskowana populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 obejmuje również chorych spełniających kryterium CPS ≥ 10 . Jednocześnie eksperci różnie oceniają znaczenie kliniczne klasyfikacji Siewerta w praktyce. Zgodnie z opinią dr Filipczyk-Cisarż *GEJC typ I i II należy leczyć zgodnie z zasadami raka przełyku, a typ III zgodnie z zasadami leczenia raka żołądka*, natomiast według dr Bala

rozróżnienie to *ma drugorzędne znaczenie, bowiem typ II i III to tak de facto raki żołądka (wpustu) i – jak sądzę – są kodowane jako C16*. Wobec powyższego, zasadnym wydaje się uszczegółowienie kryteriów klasyfikacji pacjentów w ramach wnioskowanego wskazania.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym pozytywne warunkowe lub z ograniczeniem do określonej populacji, np. PD-L1 CPS ≥ 10): CADTH 2024, HAS 2024, NICE 2024, oraz SMC 2024 oraz 1 rekomendację negatywną: NCPE 2025 ze względu na niesatysfakcjonującą koszt-efektywność przy aktualnych warunkach cenowych. Większość agencji (CADTH, NICE, SMC) wydała pozytywne rekomendacje, jednak mają one charakter warunkowy, uzależniony od spełnienia kryteriów koszt-efektywności. NICE i SMC rekomendują pembrolizumab dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 , wskazując na poprawę całkowitego przeżycia i czasu do progresji przy akceptowalnej efektywności kosztowej względem alternatyw, w szczególności niwolumabu. Francuski HAS ograniczył pozytywną rekomendację wyłącznie do pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10), uznając w tej populacji istotną korzyść kliniczną. W Niemczech IQWiG wskazał na nieskwantyfikowaną dodatkową korzyść kliniczną, opartą głównie na poprawie całkowitego przeżycia, jednak z uwagi na brak odpowiednich danych dotyczących jakości życia, chorobowości i bezpieczeństwa nie było możliwe całościowe określenie skali korzyści. Z kolei irlandzkie NCPE wydało negatywną rekomendację, wskazując, że pembrolizumab nie jest opłacalny kosztowo w porównaniu z dostępnymi terapiami, o ile nie nastąpi istotna poprawa efektywności kosztowej.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 5. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02
Droga podania	Podanie dożylnie po rozcieńczeniu
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<i>Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.</i>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Leczenie zaawansowanego gruczolakoraka raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego obejmuje: (...) 2) leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 (I linia leczenia). 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego; 3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score) (...) ≥ 1 (...) 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią; 5) (...) 6) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca - dotyczy leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem; 7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 8) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 11) nieobecność objawowych przerzutów do OUN – dotyczy leczenia niwolumabem, pembrolizumabem, trastuzumabem derukstekanem oraz triflurydyną z typiracylem; 12) (...) 13) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 14) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego – dotyczy leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem; 15) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 16) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 17) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1024/002 (1 fiolka) Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. - we wnioskowanym wskazaniu: 23 listopada 2023 r.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Czerniak Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma) Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) Rak urotelialny Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma) Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient) Rak przełyku Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer) Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma) Rak szyjki macicy Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction) - Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. - Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)
Status leku sierocego	-
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Plan zarządzania ryzykiem.

Źródło: ChPL Keytruda (data aktualizacji: 3.12.2025 r.); projekt PL B.58.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>;
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>;
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>;
 - Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) <https://www.sitcancer.org/>;
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
 - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) <https://www.iaslc.org/research-education/publications-resources-guidelines>.

Korzystano również z wyszukiwarki Google oraz Google Scholar.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.01.2026 r. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze dokumenty towarzystw onkologicznych, opublikowane od listopada 2023 r. (pembrolizumab został dopuszczony do stosowania w ocenianym wskazaniu przez EMA 23 listopada 2023 r.). Ponadto zdecydowano się uwzględnić najnowsze odnalezione polskie zalecenia (Konsensus Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Żołądka z 2022 roku) oraz wytyczne europejskie ESMO z 2022 roku, do których odwołują się aktualizacje ESMO z 2024 i 2025 roku.

Łącznie uwzględniono opracowania wytycznych dotyczących I linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego (GC/GEJC) opracowane przez 4 organizacje (9 dokumentów) tj.: polską edycję wytycznych NCCN 3.2025 GEJC Poland, polskie PGBRŻ 2022, europejskie: ESMO 2022/2024 GC, ESMO 2025 GEJC, niemieckie DGHO 2025 GC i DGHO 2024 GEJC oraz amerykańskie NCCN 1.2026 GC, NCCN 1.2026 GEJC.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji ocenianej technologii w ocenianym wskazaniu (NCCN 1.2026 GEJC/NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN 1. 2026 GC, ESMO 2022/2024 GC, ESMO 2025 GEJC) immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną I linią leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. Polska edycja wytycznych NCCN (NCCN v.3.2025 GEJC Poland) nie różni się od wersji amerykańskiej w zaleceniach dotyczących wnioskowanej populacji.

Wytyczne NCCN 1.2026 GC/GEJC rekomendują pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny jako jedną z preferowanych opcji leczenia pierwszej linii u pacjentów HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , przy czym najwyższą kategorię dowodów (kategoria 1) przypisano populacji z CPS ≥ 5 . NCCN dopuszcza zarówno schematy oparte na oksaliplatynie, jak i cisplatynie, wskazując jednocześnie na lepszy profil tolerancji oksaliplatyny. Europejskie wytyczne ESMO 2024/2024 GC, 2025 GEJC zalecają stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (siła rekomendacji I,B). Jednocześnie podkreślono, że korzyść kliniczna jest większa wraz ze wzrostem ekspresji PD-L1, natomiast w zakresie CPS 1–9 skuteczność oceniana jest jako umiarkowana. Niemieckie wytyczne DGHO 2022/2024/2025 uwzględniają pembrolizumab w leczeniu HER2-ujemnego zaawansowanego raka żołądka jako opcję w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

Pembrolizumab w połączeniu z chemioterapią jest rekomendowany w wytycznych amerykańskich (NCCN) i europejskich (ESMO, DGHO) jako zalecana opcja terapii pierwszej linii u dorosłych pacjentów z HER2 ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PGBRŻ 2022 (Polska)	W wytycznych przedstawiono polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka. <u>Nie odniesiono się do terapii pembrolizumabem</u>. Zalecenia w przypadku pacjentów w stanie zaawansowanym: • U każdego chorego z zaawansowanym rakiem żołądka należy rozważyć wskazania do leczenia skojarzonego w ramach wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów. • U pacjentów z zaawansowanym, miejscowo nieresekcyjnym guzem, ale bez obecnych przerzutów odległych, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii indukcyjnej, a po jej ukończeniu ponownie rozważyć wskazania do zabiegu resekcyjnego. • U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka zaleca się stosowanie schematów chemioterapii, obejmujących połączenie dwóch lub trzech leków, w tym pochodną platyny i fluoropirymidyny. • Dopuszcza się wykonywanie dootrzewnowej chemioterapii perfuzyjnej w hipertermii (HIPEC) u wybranych chorych w stopniu IV zaawansowania, preferencyjnie w ramach badań klinicznych. • U chorych z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka wykazującym ekspresję HER2 zaleca się leczenie systemowe obejmujące trastuzumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyny. <i>Brak wskazania siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i>
Wytyczne międzynarodowe	
NCCN 1.2026 GEJC / 3.2025 GEJC Poland NCCN 1.2026 GC (USA)	<u>Preferowane schematy w I linii leczenia pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego:</u> • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i niwolumab dla PD-L1 CPS ≥ 1 (najwyższa kategoria 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i pembrolizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i pembrolizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5); • Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i tislelizumab dla PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 dla PD-L1 CPS ≥ 5);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), cisplatyna i tislelizumab w przypadku PD-L1 CPS ≥ 1 (kategoria 1 w przypadku PD-L1 CPS ≥ 5); - Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i oksaliplatyna (kat 2A); - Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina) i cisplatyna (kat 2A); - Fluoropirymidyna (fluorouracyl lub kapecytabina), oksaliplatyna i zolbetuximab w przypadku dodatniego wyniku testu CLDN18.2 (kategoria 1). W wytycznych wskazano, iż oksaliplatyna jest preferowana w stosunku do cisplatyny ze względu na jej niższą toksyczność. Jako terapie „przydatne w pewnych okolicznościach” w przypadku nowotworów z fuzją genu NTRK wymieniane są także: entrektynib, larotrektynib lub repotrektynib (kategoria 2B). <u>Siła rekomendacji:</u> 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji; <i>Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej;</i> <i>Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników;</i> <i>Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem);</i>
ESMO 2022 GC (update 2024) ESMO 2025 GEJC (Europa)	<u>Zalecenia ESMO dla pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym nieresekcyjnym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego - pierwsza linia leczenia:</u> - Rekomendowane jest zastosowanie chemioterapii standardowej (CHT) w postaci skojarzenia związków platyny (oksaliplatyna lub cisplatyna) z fluoropirymidyną (dożylnie 5-fluorouracyl lub doustna kapecytabina lub doustny S-1) [siła rekomendacji: I, A]. - Oksaliplatyna jest preferowana, szczególnie u starszych pacjentów. Irinotecan-5-FU może być uważany za alternatywną opcję dla pacjentów, którzy nie tolerują związków platyny lub dla pacjentów, u których nastąpiła progresja wkrótce po adjuwantowej terapii opartej na platynie. <u>Pierwsza linia leczenia oraz PD-L1 dodatni:</u> - Niwolumab+CHT z PD-L1 CPS ≥ 5 jest rekomendowany dla pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka, przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego [wynik ESMO-MCBS: 4] w oparciu o wyniki badania CheckMate 6491 [siła rekomendacji: I, A]. - Dla PD-L1 CPS 1-4 należy rozważyć zastosowanie NIVO+CHT (FDA bez ograniczenia PD-L1 CPS, EMA zatwierdza dla PD-L1 CPS ≥ 5). Wyższe poziomy ekspresji PD-L1 są związane z wyższą skutecznością. CPS 1-4 wiąże się z graniczną skutecznością. Pembrolizumab + CHT z PD-L1 CPS ≥ 1 jest rekomendowany dla pacjentów z zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego [wynik ESMO-MCBS: 4] w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-8592 [siła rekomendacji: I, B]. - Dla PD-L1 CPS 1-9 należy rozważyć zastosowanie PEMB + CHT (FDA: bez ograniczenia PD-L1 CPS; EMA dla GC/GEJC z PD-L1 CPS ≥ 1 i dla gruczolakoraka przełyku z CPS ≥ 10). Wyższe poziomy ekspresji PD-L1 są związane z wyższą skutecznością. Pembrolizumab + CHT w leczeniu gruczolakoraka przełyku należy rozważyć u pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 10 [wynik ESMO-MCBS: 4] na podstawie wyników badania KEYNOTE-5906 [siła rekomendacji: II, C]. <u>Pierwsza linia leczenia, CLDN18.2-dodatni (ekspresja $\geq 75\%$):</u> Zolbetuksymab+CHT jest rekomendowany u pacjentów z nowotworami HER2-ujemnymi i PD-L1-ujemnymi [ESMO-MCBS: 2] w pierwszej linii leczenia choroby przerzutowej [siła rekomendacji: I, A]. ZOLB jest potencjalną opcją dla niektórych pacjentów z guzami kładyny-18.2-dodatnimi, HER2-ujemnymi i PD-L1-dodatnimi [siła rekomendacji: I, C]. Dodanie jednego z zatwierdzonych ICIs dla tego wskazania jest ważną alternatywą. Optymalne leczenie pacjentów PD-L1 dodatnich, CLDN18.2 dodatnich nie jest znane, ponieważ w tym przypadku anty-PD-1 i anty-CLDN 18.2 nie były porównywane. <u>Pierwsza linia leczenia z wysokim poziomem dMMR/MSI:</u> Analizy danych pochodzących z subpopulacji badań RCT dla pierwszej linii (tj. CheckMate 649, KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859) konsekwentnie wykazują dużą korzyść, jeśli inhibitory PD-1 ICIs [siła rekomendacji: II, A] są stosowane w pierwszej linii raka żołądka z wysokim poziomem dMMR/MSI, w tym gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego (wykazane również w oparciu o analizy zbiorcze Chao, 2021; Yoon, 2022). Kwestią otwartą pozostaje czy należy łączyć CHT z inhibitorami PD-1 lub PD-1 ICIs, czy też należy podawać je samodzielnie. Jeśli potrzebna jest szybka odpowiedź ze względu na duże obciążenie objawami, zajęcie ważnych narządów itp., należy rozważyć początkową fazę terapii skojarzonej. Dane dotyczące PFS, ale nie OS, były zwykle lepsze w przypadku kombinacji CHT w porównaniu z samym PD-1 ICI (Chao, 2021).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Jakość dowodów <i>I Dowody oparte na wynikach co najmniej jednego prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną (małe ryzyko błędu) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych badań klinicznych o jednorodnych grupach chorych.</i> <i>II Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodologii (bias) lub metaanalizie takich badań klinicznych lub badań z heterogennymi grupami chorych.</i> <i>III Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych.</i> <i>IV Dowody oparte na wynikach badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</i> <i>V Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</i> Siła zalecenia <i>A Silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie.</i> <i>B Silne lub pośrednie dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie.</i> <i>C Niewystarczające dowody naukowe w zakresie skuteczności lub korzyści z postępowania mniejsze w porównaniu z ryzykiem lub jej powikłaniami, kosztami – stosować opcjonalnie.</i> <i>D Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i> <i>E Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania.</i>
DGHO 2024 GC DHGO 2024 GEJC (Niemcy)	Wytyczne dot. terapii pierwszej linii w stadium IV W stadium IV celem terapii zazwyczaj nie jest leczenie radykalne. Najważniejszym priorytetem jest ogólnoustrojowa farmakoterapia, która może być uzupełniona w indywidualnych przypadkach o lokalne metody terapeutyczne. Aktywna kontrola objawów i leczenie wspomagające, takie jak doradztwo żywieniowe, wsparcie psychospołeczne oraz opieka paliatywna, stanowią integralną część leczenia. Rokowanie pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	lub przerzutowym (ujętych tu łącznie jako „zaawansowany”) rakiem żołądka jest niekorzystne. Badania oceniające skuteczność chemioterapii wykazały medianę przeżycia krótszą niż jeden rok. Istnieją jednak dowody na to, że chemioterapia może wydłużyć przeżycie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w porównaniu do samego leczenia wspomagającego (BSC) oraz utrzymać jakość życia przez dłuższy czas. Długoterminowe wskaźniki przeżycia znacząco poprawiły się dzięki wprowadzeniu terapii celowanych na HER2 i Claudin18.2 oraz inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (immunoterapii). • Chemioterapia ○ Standardem leczenia I linii zaawansowanego raka żołądka jest podwójna chemioterapia: związek platyny + fluoropirymidyna. Oksaliplatyna i cisplatyna mają podobną skuteczność, ale oksaliplatyna jest lepiej tolerowana (szczególnie u osób >65 r.ż.). Fluoropirymidyny można podawać dożylnie (5-FU) lub doustnie (kapecytabina, S-1). Kapecytabina i S-1 są równoważne z 5-FU. 5-FU preferowany przy dysfagii. U osób starszych zaleca się dawki 60–80% standardowych. ○ Dodanie docetakselu do schematu (DCF) poprawiło odpowiedź i przeżycie w badaniu III fazy, ale zwiększyło toksyczność. Zmodyfikowane schematy (np. T-FOX / mFLOT) pokazują korzystniejsze wyniki w niektórych badaniach (wydłużenie przeżycia o 3 miesiące), ale z większą toksycznością – zwłaszcza u osób >65 r.ż. Dlatego schemat potrójny (FLOT/mFLOT) nie jest ogólnym standardem, ale może być rozważany indywidualnie. ○ Schemat irynotekan–5-FU ma podobną skuteczność do schematów opartych na cisplatynie i może być alternatywą, choć brak mu rejestracji w UE. Rak żołądka HER2-ujemny – rekomendacje zawarte w przedstawionym w publikacji algorytmie leczenia • Niwolumab + chemioterapia - opcja zalecana u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 • Pembrolizumab + chemioterapia - opcja zalecana u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1; • Tislelizumab + chemioterapia - opcja zalecana u chorych HER2-ujemnych z ekspresją PD-L1 TAP $\geq 5\%$ • Zolbetuksymab + chemioterapia - opcja zalecana u chorych HER2-ujemnych z ekspresją kładyny 18.2 <i>Brak wskazania siły rekomendacji i poziomu dowodów.</i>

Skróty: CHT – chemioterapia; S-1 – doustna fluoropirymidyna (ang. oral fluoropyrimidine), oparta na biochemicznej modulacji 5-fluorouracylu (5-FU); CPS – ekspresję białka PD-L1 w gruczolakoraku żołądka lub GEJ określa się za pomocą Combined Positive Score (CPS), czyli liczby komórek barwiących PD-L1 (komórek nowotworowych, limfocytów, makrofagów) podzieloną przez całkowitą liczbę żyjących komórek nowotworowych, pomnożoną o 100 (ang. combined positive score); GEJC – połączenie żołądkowo-przelykowe (ang. the gastroesophageal junction); PEMBR – pembrolizumab, PGBRŻ – Polska Grupa Badań nad Rakiem Żołądka, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; ASCO – American Society of Clinical Oncology; ESMO – European Society for Medical Oncology; NCCN – National Comprehensive Cancer Network;

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX (NIVO + CHT) (populacja z ekspresją PD-L1 wg CPS ≥ 5)	TAK	W części wnioskowanej populacji refundowany jest również niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie wg schematu CAPOX lub FOLFOX). Schemat ten może powinien być rozpatrywany jako standardowe i zalecane wytycznymi postępowanie c stanowiąc główny komparator w tej podgrupie.	Wybór zasadny.
Chemioterapia standardowa (CHT) – wg schematów FP lub CAPOX (populacja z ekspresją PD-L1 wg CPS ≥ 1)	TAK	W warunkach polskich finansowaniem objęta jest rekomendowana wytycznymi klinicznymi chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) i platyny (cisplatyna, oksali-platyna). Schemat ten należy uznać za postępowanie standardowe dla populacji chorych bez ekspresji HER2 (bez względu na status ekspresji PD-L1), do którego dodany zostanie pembrolizumab (u chorych z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1), co powoduje, że chemioterapia standardowa zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo celem zaślepienia interwencji) stanowi właściwy i adekwatny komparator podstawowy dla oceny skuteczności i zasadności refundacji nowego schematu leczenia (główny komparator w przypadku ekspresji PD-L1 wynoszącej $1 \leq \text{CPS} < 5$).	Wybór zasadny.

Komparatory uwzględnione w analizie były właściwe na dzień złożenia wniosku. Należy przy tym zaznaczyć, że w ramach ocenianego wskazania u pacjentów z udokumentowaną i potwierdzoną ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $\geq 5\%$ w styczniu 2026 r. objęty refundacją został produkt leczniczy Tevimbra (tislelizumab).

W piśmie w sprawie spełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji wskazali, iż w związku z oceną produktu leczniczego Tevimbra (tislelizumab) w ramach programu lekowego B.58 i uzyskaniu pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT, a także trwającą oceną produktu Vyloy (zolbetuksymab) we wskazaniu zbliżonym do ocenianego, zwrócono się z uprzejmą prośbą o ich uwzględnienie jako komparatorów.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazuje, że wniosek ten jest niezasadny w świetle obowiązujących przepisów prawa oraz wytycznych metodologicznych. Szczegółowy opis znajduje się w załączniku do niniejszego opracowania tj. „Odpowiedzi na uwagi do analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań” przekazanej przez wnioskodawcę.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Kryteria selekcji badań dla pembrolizumabu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2. AKL wnioskodawcy.

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- wiek 18 lat i powyżej; - histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego; - udokumentowana i potwierdzona zvalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (<i>combined positive score</i>) ≥ 1; - udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); - wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej (za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia [stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie]); - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; - stan sprawności 0-1 według skali ECOG.	- wiek poniżej 18 lat; - rak przełyku; - brak potwierdzonej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS ≥ 1 (dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji poszukując następnie wyników w podgrupach); - udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka; - obecność przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); - leczenie kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; - obecność objawowych przerzutów do OUN.	-
Interwencja	pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny	- pembrolizumab w monoterapii; - pembrolizumab w skojarzeniu z innymi lekami niż wskazane	-
Komparatory	- standardowa chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny (+/- placebo); - niwolumab w skojarzeniu ze standardową chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny [w przypadku chorych z CPS ≥ 5]	inne komparatory	
Punkty końcowe	- przeżycie całkowite (OS) - przeżycie wolne od progresji (PFS) - odpowiedź kliniczna (ORR) - jakość życia - bezpieczeństwo	- farmakokinetyka/farmakodynamika - parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności, bezpieczeństwa, profilu farmakokinetycznego ani oceny drogi podania)	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	• Pembrolizumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • Niwolumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, umożliwiające wykonanie porównania pośredniego, opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	• badania I fazy • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej	-

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania RCT

Pembrolizumab + chemioterapia (PEM+CHT) vs placebo + chemioterapia (PLC+CHT)

Do analizy włączono dwa randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w porównaniu z samą chemioterapią standardową - KEYNOTE-859 (publikacje pełnotekstowe: Tabernero 2021, Rha 2023) oraz KEYNOTE-062 (publikacje pełnotekstowe: Chao 2021, Shitara 2020, Zhao 2022).

Pembrolizumab + CHT vs niwolumab + CHT (NIVO+CHT)

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań RCT porównujących efektywność kliniczną PEM+CHT względem NIVO+CHT w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Na potrzeby porównania pośredniego, w wyniku przeglądu przeprowadzonego dla NIVO do analizy włączono RCT Checkmate 649 dla porównania NIVO+CHT vs. CHT (Janjigian 2021, Shitara 2022, Moehler 2023, Janjigian 2024).

Pozostałe badania

Do analizy wnioskodawcy włączono również badanie KEYNOTE-059, prospektywne badanie kliniczne bez randomizacji oceniające terapię pembrolizumabem w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią u chorych na raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego. Głównym punktem końcowym badania KEYNOTE-059 była ocena bezpieczeństwa⁶.

Ponadto, włączono 7 opracowań wtórnych, tj. przeglądy systematyczne: Cai 2025, Deng 2025, Guo 2022, Mansoor 2025, Zhang 2025 i Zhang 2025a, Ajani 2025.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę RCT KEYNOTE 859 oraz KEYNOTE-062.

⁶ Biorąc pod uwagę dostępność badań RCT, w niniejszej analizie weryfikacyjnej odstępiono od prezentacji wyników badania jednoramiennego KEYNOTE-059. Szczegółowa charakterystyka oraz opis wyników znajdują się w rozdz. 6. AKL wnioskodawcy.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE 859 (NCT03675737, publikacje Rha 2023a, Taberno 2021, dokument EPAR Keytruda 2023, doniesienia: Rha 2023a, Rha 2024, Rha 2025, Wyrwicz 2025) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp and Dohme	- wieloośrodkowe, międzynarodowe (33 kraje, w tym Polska) -dwa ramiona: pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz placebo w skojarzeniu z chemioterapią - randomizowane, -podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo -typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: Mediana follow-up: 31,0 miesiąca (IQR: 23,0-38,3), DCO 03.10.2022 (Rha 2023a, EPAR Keytruda 2023, Rha 2023b), 41,6 miesiąca (IQR: 33,6; 48,9); DCO 22.08.2023 (Rha 2024), 54,8 miesiąca (IQR: 46,8; 62,1); DCO 27.09.2024 (Rha 2025).	<u>Grupa A: interwencja:</u> - pembrolizumab [PEM] IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W - chemioterapia (CHT) w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza: - FP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5 cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W - CAPOX: kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, oksaliplatyna IV 130 mg/m², w dniu 1; Q3W <u>Grupa B: kontrola:</u> - placebo [PLC] (sól fizjologiczna) IV, w dniu 1, Q3W - chemioterapia (CHT) w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza: - FP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m²/dzień, w dniach 1-5 cisplatyna IV 80 mg/m², w dniu 1; Q3W - CAPOX: kapecytabina PO 1000 mg/m², BID, w dniach 1-14, oksaliplatyna IV 130 mg/m², w dniu 1; Q3W <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A (interwencja): ITT 790 Grupa B (komparator): ITT 789. <u>Utrata pacjentów z leczenia:</u> Leczenia nie zastosowano u 5 pacjentów w grupie PEM+CHT (0,6%) i 2 osób w grupie PLC+CHT (0,3%).	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - Wiek $\geq$ 18 lat w dniu wyrażenia świadomej zgody. - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego. - Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromienianych mogły zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję. - Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik testu immunohistochemicznego (IHC) oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik testu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ. - Znany stan ekspresji ligandu PD-L1 w tkance guza nowotworowego. - Dostarczenie archiwalnej próbki tkanki nowotworowej lub nowo uzyskanego materiału biopsyjnego (z biopsji gruboigłowej, wycinającej lub wycinkowej) zmiany nowotworowej, która nie była wcześniej napromieniana. - Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej odpowiedniej do oceny biomarkera - PD-L1. - Dostarczenie próbki tkanki nowotworowej do oceny biomarkera – niestabilności mikrosatelitarnej (MSI). - Brak wcześniejszego leczenia raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przłykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. - Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, odnotowany w ciągu 3 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku. <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy:</u> - Przeżycie całkowite (OS, z ang. Overall Survival) ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS $\geq$12i CPS $\geq$10 <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. Progression-Free Survival) ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS $\geq$12i CPS $\geq$10 - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. Objective Response Rate), czyli odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią: odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR) [ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1] ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS $\geq$12i CPS $\geq$10 - Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. Duration of Response) ocena w populacji ITT (niewyselekcjonowanej pod względem statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej)¹, CPS $\geq$12i CPS $\geq$10 - Ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			• Rak żołądka o typie płaskonabłonkowym lub niezróżnicowanym. • Znane aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub karcynomatoza opon mózgowo-rdzeniowych. • Wcześniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniej leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. • Wcześniejsze leczenie inhibitorem anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2 lub lekiem ukierunkowanym na inny stymulujący lub współhamujący receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137). • Wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe, z uwzględnieniem leków eksperymentalnych, w okresie 4 tygodni poprzedzających randomizację; • Radioterapia w okresie 2 tygodni poprzedzających randomizację; • Poważna nadwrażliwość na pembrolizumab lub którąkolwiek z substancji pomocniczych pembrolizumabu. • Znana, poważna nadwrażliwość (w stopniu nasilenia ≥ 3) na którykolwiek z leków stosowanych w badaniu w ramach chemioterapii lub którąkolwiek z substancji pomocniczych stosowanych leków cytotoksycznych. • W przypadku pacjentów którzy mieliby być leczeni cisplatyną: ubytek słuchu w stopniu ≥ 2 w ocenie audiometrycznej. • Poważna operacja, biopsja otwarta lub istotny uraz w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnej operacji w trakcie leczenia; jeśli pacjent przebył poważną operację, wymagano wycofania się skutków ubocznych i/lub powikłań przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. • Przyjęcie żywej lub żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką badanego leku; dozwolone	

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			były szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów. - Przebycie allogenicznego przeszczepienia tkanki lub narządu litego. - Inny znany nowotwór złośliwy, postępujący lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat; nie wykluczano pacjentów z rozpoznaniem raka podstawnomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ (np. raka piersi lub szyjki macicy), po przebyciu leczenia o założeniu radykalnym.	
KEYNOTE 062 (NCT02494583, publikacje Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022, rekord CT 2025, doniesienie Wainberg 2022) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp and Dohme	- wieloośrodkowe - trzy ramiona: pembrolizumab w monoterapii, pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz placebo w skojarzeniu z chemioterapią - randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo - typ hipotezy: superiority - okres obserwacji: Mediana follow-up: - o29,4 miesiąca (zakres: 22,0-41,3), DCO 26.03.201 (Shitara 2020, Chao 2021, Zhao 2022) - o54,3 miesiąca (zakres: 46,8-66,1); DCO 19.04.2021 (Wainberg 2022).	<u>Grupa A: Interwencja 1:</u> - pembrolizumab [PEM] IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W <u>Grupa B: Interwencja 2:</u> - pembrolizumab [PEM] IV, 200 mg, w dniu 1, Q3W - chemioterapia (CHT) w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza: - oFP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m2/dzień, w dniach 1-5 + cisplatyna IV 80 mg/m2, w dniu 1; Q3W - oXP: kapecytabina PO 1000 mg/m2, BID, w dniach 1-14, cisplatyna IV 80 mg/m2, w dniu 1; Q3W <u>Grupa C: Kontrola:</u> - placebo [PLC] (sól fizjologiczna) IV, w dniu 1, Q3W - chemioterapia (CHT) w jednym z 2 schematów, wg wyboru badacza1: - oFP: 5-fluorouracyl CIVI 800 mg/m2/dzień, w dniach 1-5 + cisplatyna IV 80 mg/m2, w dniu 1; Q3W - oXP: kapecytabina PO 1000 mg/m2, BID, w dniach 1-14, cisplatyna IV 80 mg/m2, w dniu 1; Q3W <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A (Interwencja 1): 256 Grupa B (Interwencja 2): 257	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - Wiek ≥ 18 lat (lub więcej, odpowiednio do prawa miejscowego) w dniu wyrażenia świadomej zgody. - Histologicznie lub cytologicznie potwierdzone rozpoznanie miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. - Choroba mierzalna według kryteriów RECIST 1.1 (ocena badacza). Zmiany zlokalizowane w miejscach wcześniej napromienianych mogły zostać uznane za mierzalne, gdy udokumentowano ich progresję. - Rak HER2-ujemny, zdefiniowany poprzez ujemny wynik IHC oceniającego ekspresję HER2 (0 lub 1+) lub ujemny wynik FISH (stosunek HER2 : CEP17 < 2). badanie FISH mogło być zastąpione dostępnym lokalnie badaniem hybrydyzacji in situ (ISH), akceptowanym przez wytyczne ośrodka. - Rak PD-L1-dodatni1, zdefiniowany poprzez wynik Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 - Dostarczenie nowo pobranej lub archiwalnej próbki tkanki nowotworowej odpowiedniej do oceny biomarkera - PD-L11 - Brak wcześniejszego leczenia miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego; wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub	Pierwszorzędowy: - Przeżycie całkowite (OS, z ang. Overall Survival), analiza w populacji CPS ≥ 1 (ITT) i subpopulacji z CPS ≥ 10 - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. Progression-Free Survival), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1, analiza w populacji CPS ≥ 1 (ITT) Pozostałe (wybrane): - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. Progression-Free Survival), analiza w subpopulacji z CPS ≥ 10 - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. Objective Response Rate), czyli odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią: odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1, analiza w populacji CPS ≥ 1 (ITT) i subpopulacji z CPS ≥ 10 - Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. Duration of Response), ocena BICR według kryteriów RECIST 1.1, analiza w populacji CPS ≥ 1 (ITT) i subpopulacji z CPS ≥ 10 - Ocena bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		Grupa C (Kontrola): 250 <u>Utrata pacjentów z leczenia:</u> Leczenia nie zastosowano u 6 pacjentów w grupie PEMBR+CHT (2,3%) i 6 osób w grupie PLC+CHT (2,4%).	adjuwantowe było dozwolone, pod warunkiem jego zakończenia co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. • Stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG., <u>Kryteria wykluczenia:</u> • Rak żołądka płaskonabłonkowy lub niezróżnicowany. • Wcześniejsze leczenie miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ). Dopuszczalne było wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe, o ile zostało zakończone co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją. • Przebyta duża operacja chirurgiczna, biopsja otwarta lub istotny uraz pourazowy w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność wykonania dużego zabiegu chirurgicznego w trakcie leczenia badanym produktem. • Radioterapia przeprowadzona w ciągu 14 dni przed randomizacją. • Występowanie innego nowotworu złośliwego, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia, z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry poddanego leczeniu o intencji radykalnej lub raka szyjki macicy in situ. • Znane, aktywne przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub rakowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. • Aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat. • Rozpoznany niedobór odporności lub przewlekłe stosowanie ogólnoustrojowych steroidów (w dawce przekraczającej równowartość 10 mg prednizonu na dobę) albo innej terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. • Wywiad nieinfekcyjnego zapalenia płuc wymagającego leczenia steroidami lub obecne zapalenie płuc.	• Ocena HRQoL za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			- Aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego. - Ciąża, karmienie piersią lub planowanie zajścia w ciążę bądź spłodzenia dziecka w przewidywanym okresie trwania badania, począwszy od wizyty przesiewowej do 120 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku. - Wcześniejsze leczenie inhibitorem PD-1, PD-L1 lub PD-L2. - Znane zakażenie wirusem HIV. - Znane aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. - Udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem leczenia badanego lub użycie badanego produktu leczniczego albo wyrobu medycznego w ciągu 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. - Otrzymanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.	

Skróty: PEM – pembrolizumab; NIVO – niwolumab; CHT – chemioterapia; PLC – placebo; IV – podanie dożylne; FP – schemat chemioterapii uwzględniający 5-fluorouracyl oraz cisplatynę; CAPOX - schemat chemioterapii uwzględniający kapecytabinę i oksaliplatynę; XP – schemat chemioterapii uwzględniający kapecytabinę oraz cisplatynę; PO – lek podawany doustnie; BID – dwa razy dziennie; anty-PD-L1 - przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw ligandowi receptora PD-1; OS – przeżycie całkowite; CPS – skala oceny ekspresji PD-L1; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PR – częściowa odpowiedź na leczenie; DoR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; Q3W – podawanie leku co trzy tygodnie;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale AKL wnioskodawcy oraz załączniku 16.10. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 6 i 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł i sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazach MEDLINE (PubMed) i Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 24.11.2025 r. W wyniku wyszukiwania własnego poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ocena jakości badań

Wnioskodawca ocenił jakość RCT przy użyciu narzędzia Cochrane. W badaniach KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062 ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych obszarach. W przypadku CheckMate 649 ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na budzące pewne zastrzeżenia.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy w zakresie RCT.

Ocenę jakości uwzględnionych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2.

Jakość wszystkich włączonych przeglądów uwzględnionych przez wnioskodawcę, tj. Cai 2025, Deng 2025, Guo 2022, Mansoor 2025, Zhang 2025 i Zhang 2025a oceniono jako krytycznie niską według skali AMSTAR 2.

Analitycy Agencji nie wnoszą uwag do oceny wnioskodawcy.

Ocena heterogeniczności

Badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 stanowią RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, w porównaniu z samą chemioterapią standardową.

Populację docelową określoną proponowanymi zapisami PL stanowią pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Do badania KEYNOTE-859 włączano zarówno chorych bez względu na obecność ekspresji PD-L1. Wymagano jedynie, aby przed randomizacją wynik CPS, określający poziom ekspresji PD-L1 był znany (był to jeden z czynników stratyfikacji: CPS: <1 vs ≥ 1). Do badania KEYNOTE-062 natomiast kwalifikowano wyłącznie pacjentów z CPS ≥ 1 .

(...) Przedstawione charakterystyki wyjściowe pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami ocenianymi w ramach poszczególnych badań, nie odnotowano również znaczących różnic w opisywanych charakterystykach pomiędzy analizowanymi badaniami. W badaniach uwzględniono chorych w podobnym wieku – mediany w każdej z analizowanych grup ocenianych badań wynosiły od 61 do 63 lat. W badaniach częściej oceniano pacjentów płci męskiej – stanowili oni od 67% do 76% poszczególnych grup. Włączano pacjentów w dobrym stopniu sprawności (ECOG 0-1), ale większość uwzględnionych chorych miała stopień sprawności 1 według skali ECOG (od 54% do 63%). Znaczna większość pacjentów w ocenianych badaniach miała status choroby przerzutowej – $\geq 95\%$ w każdej z grup ocenianych badań.

Badania KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062 były heterogeniczne w zakresie niektórych charakterystyk demograficznych i klinicznych: odsetkowego udziału chorych zrekrutowanych w krajach zamieszkiwanych przez ludność pochodzenia europejskiego ($<30\%$ w badaniu KEYNOTE-859 vs blisko 60% w próbie KEYNOTE-062) i pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 (37% vs 46%), pacjentów z rozpoznaniem raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ok. 20% vs 30%).

Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły również stosowanych schematów chemioterapii. Schemat CAPOX otrzymywali pacjenci tylko w badaniu KEYNOTE-859 (po 86% pacjentów w populacjach ITT i z PD-L1 CPS ≥ 1), a schemat XP wyłącznie w badaniu KEYNOTE-062 (62%). Dozwolony w obu badaniach schemat FP był częściej stosowany w badaniu KEYNOTE-062 (38%), niż w badaniu KEYNOTE-859 (po 14% w populacjach ITT i z PD-L1 CPS ≥ 1). W łącznej populacji ITT badań z randomizacją udziały poszczególnych schematów chemioterapii kształtowały się następująco: 65% – CAPOX, 20% – FP, 15% – XP; a w łącznej populacji chorych z PD-L1 CPS ≥ 1 : 61% – CAPOX, 21% – FP, 18% – XP.

Wiarygodność zewnętrzna

Populacja oceniana w badaniach RCT KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 uwzględnionych w analizie klinicznej pozostaje zbliżona do populacji, określonej w ramach zapisów wnioskowanego programu lekowego.

Zapisy wnioskowanego programu lekowego oraz badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 wskazują na kwalifikację pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, którzy nie byli jeszcze leczeni w stadium zaawansowanym/przerzutowym, z dopuszczonym wyjątkiem wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, pod warunkiem nawrotu powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia.

W ramach podstawowych różnic należy wskazać, że populacja ITT badania KEYNOTE-859 była szersza niż populacja programu (pacjenci nieselekcjonowani względem ekspresji PD-L1), natomiast do programu lekowego kwalifikowani mają być pacjenci z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej w stopniu CPS ≥ 1 . Niemniej analiza skuteczności w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 była w badaniu KEYNOTE-859 predefiniowana w planie analizy statystycznej badania i przeprowadzona z odpowiednią mocą testów statystycznych. Populacja ITT badania KEYNOTE-062 była zgodna pod względem ekspresji PD-L1 z populacją docelową programu (PD-L1 CPS ≥ 1).

Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-859 została przeprowadzona w szerszej populacji, nieselekcjonowanej względem ekspresji PD-L1, wobec czego metaanalizy bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mieszanej pod względem minimalnej ekspresji PD-L1. Niemniej, także w populacji ITT badania KEYNOTE-859 pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1 stanowili zdecydowaną większość (78% populacji badania), a w łącznej populacji ITT obu badań (populacja metaanaliz) – 83,5%.

Niewielkie rozbieżności pomiędzy wnioskowanym programem a kryteriami kwalifikacji do badań klinicznych stwierdzono w odniesieniu do badań diagnostycznych, stosowanych w celu udokumentowania rozpoznania gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (w programie wyłącznie rozpoznanie histologiczne; w badaniach – histologiczne lub cytologiczne) oraz HER2-ujemnego statusu nowotworu (w programie – IHC lub ISH; w badaniach – IHC, FISH lub ISH), niemniej różnice te nie powinny wpływać na wiarygodność badań i wyników niniejszej analizy.

Pozostałe, kluczowe kryteria włączenia pacjentów do wnioskowanego programu lekowego i analizowanych badań klinicznych były jednak w pełni zgodne – w obu przypadkach kryteria kwalifikacji obejmowały: stan sprawności równy 0 lub 1 wg ECOG, nieobecność aktywnych przerzutów do OUN, brak innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem, jak również nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego oraz brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca.

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- **Ograniczenia badania z randomizacją KEYNOTE-859:**
 - populacja wnioskowana (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym) obejmuje wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS ≥ 1). Natomiast, w badaniu uwzględniano populację niewyselekcjonowaną pod względem ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Wymagano jednak, aby u wszystkich rekrutowanych pacjentów poziom ekspresji PD-L1 był znany (był to jeden z czynników stratyfikacyjnych: CPS: <1 vs ≥ 1) i już na etapie randomizacji wyodrębniono podgrupę pacjentów z CPS ≥ 1 . Tak zdefiniowana subpopulacja objęła 1235 z 1579 włączonych osób, co stanowiło 78% populacji całkowitej. Subpopulacja pacjentów z CPS ≥ 1 została uwzględniona w oszacowaniach wielkości próby, wymaganej do uzyskania mocy statystycznej wystarczającej do testowania hipotez i dostępne były dla niej szczegółowe dane (charakterystyka wyjściowa, dane na temat przeływu pacjentów), pozwalające na poddanie tej grupy chorych szczegółowej ocenie. Zgodnie z planem analizy statystycznej, autorzy wykonali predefiniowane analizy w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 , dla najważniejszych punktów końcowych skuteczności klinicznej (OS, PFS, odpowiedź na leczenie), które uwzględniono w analizie własnej.
 - ocena HRQoL w badaniu KEYNOTE-859 została przeprowadzona wyłącznie w populacji nieselekcjonowanej względem statusu ekspresji PD-L1; w związku z brakiem oceny w subpopulacji tej grupy punktów końcowych w populacji z CPS ≥ 1 , wyników oceny HRQoL z tego badania, zgodnie z predefiniowanymi założeniami, nie ekstrahowano do analizy własnej;
 - dostępna charakterystyka populacji APaT jest ograniczona i nie obejmuje liczb ani odsetków pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1

- **Ograniczenia badania z randomizacją KEYNOTE-062:**
 - w informacjach dotyczących przepływu pacjentów nie podano przyczyn nierozpoczęcia leczenia; niemniej leczenie w grupach PEMBRO+CHT i PBO+CHT nie rozpoczęła równa liczba pacjentów (po 6 chorych, tj. po 2% każdej z wyjściowych grup), co zmniejsza prawdopodobieństwo selektywnego wypadania pacjentów z badania związanego z przypisaniem interwencji lub placebo (ponadto badanie było podwójnie zaślepienie);
 - w oszacowaniu liczby pacjentów niezbędnej do wykrycia efektu PEMBRO+CHT względem PBO+CHT w badaniu KEYNOTE-062 przyjęto nadmiernie optymistyczne założenia dotyczące wielkości efektu dla OS i PFS; w związku z tym wymagana (i ostatecznie uzyskana) liczebność próby w tym badaniu była dość ograniczona i znacznie mniejsza, niż w badaniu KEYNOTE-859 (do RCT KEYNOTE-062 włączono 507 pacjentów, w porównaniu z 1235 pacjentami w subpopulacji z PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniu KEYNOTE-859, w którym przyjęto bardziej realistyczne założenia dotyczące wielkości efektu); w rezultacie badanie KEYNOTE-062 nie miało mocy wystarczającej do statystycznego potwierdzenia przewagi PEMBRO+CHT nad PBO+CHT w poprawie OS i PFS; niemniej kierunek różnic pomiędzy grupami był spójny z wynikami większej próby KEYNOTE-859 (w którym wykazano istotną statystycznie przewagę PEMBRO+CHT nad PBO+CHT w OS i PFS), a przeprowadzone w ramach metaanalizy testy nie wykazały istotnej heterogeniczności statystycznej wyników OS i PFS pomiędzy badaniami włączonymi do metaanalizy; wobec tego za uzasadniony można uznać wniosek o zgodności wyników badania KEYNOTE-062 z wynikami badania KEYNOTE-859, przy ograniczonej mocy statystycznej pierwszego z wymienionych;
 - w dostępnych źródłach nie podano charakterystyki wyjściowej populacji oceny bezpieczeństwa (APaT), ani populacji oceny HRQoL; mając jednak na uwadze tylko niewielkie różnice w liczebności wspomnianych populacji względem populacji ITT (odpowiednio 97% i 96% populacji ITT) można uznać, że są to populacje w pełni porównywalne pod względem cech klinicznych i demograficznych;
 - protokół badania KEYNOTE-062 nie wykluczał zmiany leczenia na inne niż przypisane (crossover), nie podano jednak szczegółowych danych dotyczących liczb pacjentów, u których doszło do zmiany grupy po progresji choroby; z informacji o leczeniu kolejnych linii wynika, że 9% i 5% pacjentów w grupie PBO+CHT otrzymało, odpowiednio, niwolumab i pembrolizumab, a 1 pacjent (0,4%) otrzymał durwalumab; nie podano jednak precyzyjnych informacji o liniach leczenia i ewentualnym stosowaniu immunoterapii w >1 linii przez wspomnianych pacjentów, w związku z tym ostateczna liczba i odsetek chorych leczonych immunoterapią w grupie kontrolnej tego badania nie jest znany;
 - protokół badania KEYNOTE-062 umożliwiał odśledzenie pacjentów, w przypadku których konieczne było całkowite przerwanie leczenia chemioterapią (z powodu nieakceptowalnej toksyczności); wyjątek taki miał na celu umożliwienie odstąpienia od leczenia polegającego wyłącznie na wlewach placebo pacjentom w grupie PBO+CHT i jest uzasadniony względami humanitarnymi, stanowi jednak pewne ograniczenie wiarygodności wewnętrznej badania;
- Nie odnaleziono badań w ramach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które umożliwiałyby przeprowadzenie porównawczej oceny efektywności praktycznej wnioskowanej interwencji. Należy jednak zaznaczyć, że pembrolizumab w analizowanym wskazaniu został zarejestrowany stosunkowo niedawno, co uzasadnia brak opublikowanych badań tego typu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu KEYNOTE-859 obserwuje się wysoki poziom cenzurowania danych w analizie PFS, co może wpływać na wiarygodność uzyskanych wyników.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Nie odnaleziono badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby schematy PEM+CHT oraz NIVO+CHT. Z uwagi na ocenę jedynie dwóch interwencji, z jednym wspólnym komparatorem (w tym przypadku chemioterapia zawierająca pochodne fluoropirymidyny i platyny), porównanie pośrednie przeprowadzono przy użyciu klasycznej metody Buchera.

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym, porównanie z niwolumabem przeprowadzono w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 . W analizie uwzględniono wyniki badania CheckMate-649.

Po stronie schematu PEMBRO+CHT, w odnalezionych badaniach KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062 nie raportowano wyników dla takiej podgrupy, ale producent leku dostarczył wyniki analizy w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 5 dla badania KEYNOTE-859 w ramach swojego wniosku do EMA, i wyniki te zostały opublikowane w dokumencie EPAR (EPAR 2023). Z uwagi na fakt, że w ramach tej podgrupy przedstawiono wyniki oceny OS, PFS oraz ORR, tylko te punkty końcowe zostały wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim. W ramach oceny bezpieczeństwa, z uwagi na brak wyników w docelowej podgrupie chorych, oraz z uwagi na fakt, że w analizowanych badaniach wyniki bezpieczeństwa raportowano jedynie dla całych leczonych populacji, bez podziału na poszczególne podgrupy, wykorzystano dane z badań klinicznych KEYNOTE-062 oraz KEYNOTE-859 po stronie schematu PEMBRO+CHT, oraz dane z badania CheckMate-649 po stronie schematu NIVO+CHT. Rozpatrując liczebność podgrupy z CPS 5 lub więcej, obserwowano mniejszą liczebność w badaniu KEYNOTE-859: 379 vs 388 chorych w porównaniu do 473 vs 482 chorych w badaniu CheckMate-649.

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Ograniczenia metaanalizy badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (porównanie PEMBRO+CHT vs PBO+CHT):
 - z uwagi na brak odrębnej oceny bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 w badaniu KEYNOTE-859 nie było możliwe przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa w populacji ściśle odpowiadającej wnioskowanej, tj. z PD-L1 CPS ≥ 1 ; metaanalizy porównujące ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych PEMBRO+CHT vs PBO+CHT przeprowadzono w populacji mieszanej (łączna populacja APaT obu badań, pod względem charakterystyki wyjściowej zbliżona do populacji ITT), w której jednak pacjenci z PD-L1 CPS ≥ 1 stanowili zdecydowaną większość (> 80% populacji łącznej). Ponadto ekspresja PD-L1 jest markerem skuteczności klinicznej i nie powinna wpływać na ocenę bezpieczeństwa;
 - wyniki oceny HRQoL w populacji z PD-L1 CPS ≥ 1 były dostępne wyłącznie z badania KEYNOTE-062; wobec tego metaanaliza badań z randomizacją w zakresie oceny HRQoL nie była możliwa do przeprowadzenia – ocenę oparto na wynikach pojedynczego badania KEYNOTE-062, która raportowano w dość ograniczonym zakresie (w związku z czym w ocenie RoB2w odniesieniu do HRQoL stwierdzono zwiększone ryzyko bias – ryzyko selektywnego doboru wyników do publikacji);
 - badania włączone do metaanalizy były heterogeniczne pod względem niektórych charakterystyk demograficznych i klinicznych: odsetkowego udziału chorych zrekrutowanych w krajach zamieszkiwanych przez ludność pochodzenia europejskiego (<30% w badaniu KEYNOTE-859 vs blisko 60% w próbie KEYNOTE-062) i pacjentów w stanie sprawności ECOG 0 (37% vs 46%), pacjentów z rozpoznaniem raka połączenia żołądkowo-przełykowego (ok. 20% vs 30%);
 - badania włączone do metaanalizy były heterogeniczne pod względem stosowanych schematów CHT: tylko w badaniu KEYNOTE-859 stosowano schemat CAPOX, a schemat XP – wyłącznie w badaniu KEYNOTE-062; schemat FP stosowano w obu badaniach, ale z odmienną częstością (odpowiednio 14% vs 38%); w rezultacie wyłącznie w badaniu KEYNOTE-859 stosowano oksaliplatynę, natomiast dozwolona w obu próbach cisplatyna była jedyną pochodną platyny stosowaną w badaniu KEYNOTE-062 – opisana heterogeniczność mogła prowadzić do dysproporcji pomiędzy badaniami w częstości stosowania systemowych kortykosteroidów, dopuszczonych protokołami obu badań jako leczenie wspomagające (przeciwwymiotne) u pacjentów leczonych cisplatyną;
 - szczegółowe informacje dotyczące kolejnych linii leczenia zostały w dostępnych źródłach podane w odmienny sposób dla badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062, co utrudniło ocenę heterogeniczności w tym zakresie; prawdopodobnie w grupie kontrolnej badania KEYNOTE-062 większy odsetek chorych otrzymywał immunoterapię anty-PD-1/PD-L1 niż w badaniu KEYNOTE-859 (odpowiednio 14% [przy założeniu jednokrotnego zastosowania immunoterapii u tego samego pacjenta] vs 9%), co częściowo może wynikać z różnic pomiędzy protokołami badań w odniesieniu do crossover pomiędzy grupami (niedozwolone wyłącznie w badaniu KEYNOTE-859);
 - część danych dotyczących prób KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 zaczerpnięto z doniesień konferencyjnych – dotyczy to m.in. informacji odnośnie analiz zaktualizowanych, uwzględniających wydłużone okresy obserwacji; z tego względu niektóre dane dotyczące tych analiz dostępne są w ograniczonym zakresie (m.in. ocena bezpieczeństwa).

- Nie odnaleziono żadnego badania bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z jednym z komparatorów – niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Ograniczenia porównania pośredniego:
 - z uwagi na populację docelową dla porównania z niwolumabem ($CPS \geq 5$), po stronie pembrolizumabu konieczne było wykorzystanie danych prezentowanych w dokumencie EPAR (gdyż w opublikowanych źródłach nie prezentowano wyniku w podgrupie $CPS \geq 5$), gdzie przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-859 w podgrupie chorych z $CPS \geq 5$ – ograniczało to zakres ocenianych punktów końcowych (aczkolwiek, w dokumencie przedstawiono wyniki najważniejszych punktów końcowych: OS, PFS, ORR), a także, z uwagi na eksploracyjny charakter tej analizy prowadzonej w mniej licznej populacji niż populacja ITT badania KEYNOTE-859, zmniejszało precyzję szacowanych efektów;
 - dane wykorzystane w porównaniu pośrednim skuteczności klinicznej pochodziły z pojedynczych badań RCT (KEYNOTE-859 oraz CheckMate-649) po obu stronach porównania, co mogło ograniczać wiarygodność uzyskanych wyników;
 - z uwagi na brak wyników oceny bezpieczeństwa dla podgrupy chorych z $CPS \geq 5$, w ramach porównania pośredniego analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacjach ogólnych obu badań (chorzy otrzymujący przynajmniej 1 dawkę leczenia w ramach badania), co mogło ograniczać wiarygodność porównania, choć wpływ ekspresji PD-L1 na ocenę bezpieczeństwa powinien być znikomy; ponadto, umożliwiło to wykorzystanie po stronie pembrolizumabu wyników metaanalizy badań KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062;
 - W badaniu KEYNOTE-859, znaczna większość pacjentów (około 85%) otrzymywała schemat oparty na kapecytabinie, natomiast w badaniu CheckMate-649 taki schemat otrzymało około 45% (większość pacjentów w tym badaniu otrzymywała schemat FOLFOX). Różnice te mogły potencjalnie wpływać na wyniki porównania pośredniego, ale powszechnie przyjmuje się, że poszczególne schematy chemioterapii są sobie w większości przypadków równoważne (o czym świadczy traktowanie w odnalezionych badaniach heterogenicznej grupy chemioterapii jako jednej grupy kontrolnej).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+CHT) vs. placebo + chemioterapia (PLC+CHT) – metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062

W niniejszej analizie weryfikacyjnej, przedstawiono wyniki analizy skuteczności raportowane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji tj. dla mediany obserwacji wynoszącej około 54 miesięcy (badanie KEYNOTE-859: 54,8 mies. oraz KEYNOTE-062: 54,3 mies.). Szczegółowe dane, również dla krótszych okresów obserwacji znajdują się w rozdz. 5.4. AKL wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite (OS)

Wyniki metaanalizy badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 wskazują na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (o 23%) pacjentów leczonych w ramieniu PEM+CHT względem pacjentów otrzymujących PLC+CHT (analiza dla najdłuższego okresu obserwacji: HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85), $p < 0,0001$).

Mediana OS wyniosła 13,0 mies. i 11,4 mies. odpowiednio w grupie PEM+CHT i PLC+CHT w badaniu KEYNOTE-859 oraz 12,5 mies. oraz 11,1 mies. w badaniu KEYNOTE-062.

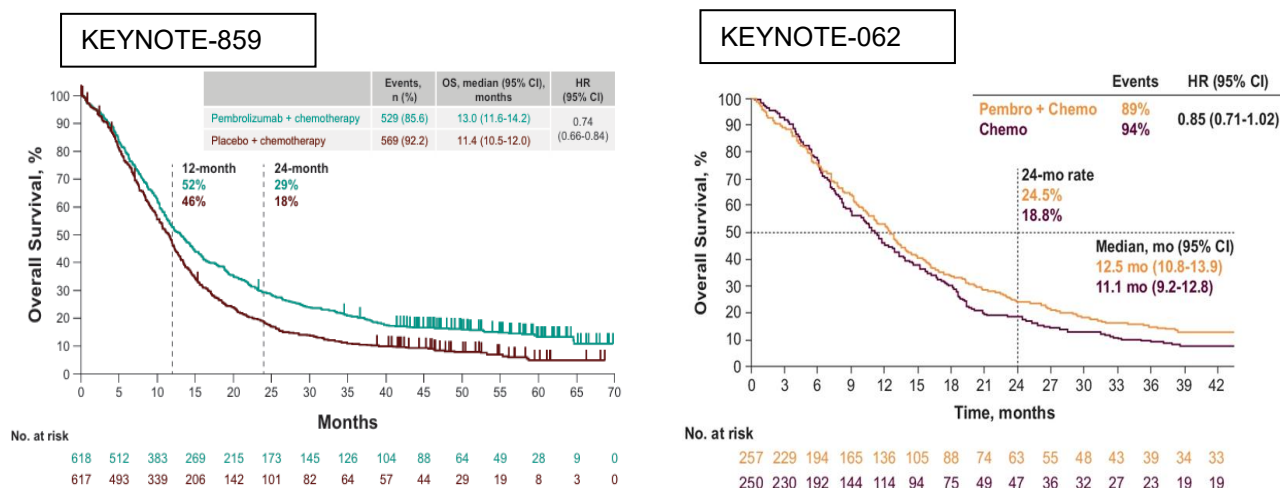
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przeżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku $CPS \geq 1$; PEM+CHT vs PLC+CHT; badanie KEYNOTE-859.

Badanie (źródło)	Okres obserwacji (mediana), DCO	PEM+CHT			PLC+CHT			PEM+CHT vs PLC+CHT
		N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
Analiza uwzględniająca najdłuższy okres obserwacji								
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	54,8 mies., DCO 27.09.2024	618	529 (85,6%)	13,0 (11,6; 14,2)	617	569 (92,2%)	11,4 (10,5; 12,0)	0,74 (0,66; 0,84)

Badanie (źródło)	Okres obserwacji (mediana), DCO	PEM+CHT			PLC+CHT			PEM+CHT vs PLC+CHT
		N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	54,3 mies., DCO 19.04.2021	257	229* (89%)	12,5 (10,8; 13,9)	250	235* (94%)	11,1 (9,2; 12,8)	0,85 (0,71; 1,02)
Wynik metaanalizy (model <i>fixed</i> , $p=0,2120$, $I^2=35,8\%$)								0,77 (0,70; 0,85), $p<0,0001$

Skróty: PEM – pembrolizumab; PLC – placebo; CHT – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych; 95% CI – przedział ufności; HR – współczynnik hazardu względnego; I^2 – wskaźnik heterogeniczności badań;



Rysunek 1. Krzywa przeżycia całkowitego (OS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEM+CHT vs PLC+CHT 1; badanie KEYNOTE-859: analiza uaktualniona, przeprowadzona przy medianie obserwacji 54,8 miesiąca; DCO 27.09.2024; PEM+CHT vs PLC+CHT (Rha 2025); badanie KEYNOTE-062: analiza uaktualniona, mediana obserwacji 54,3 miesiąca; DCO 19.04.2021 (Wainberg 2022).

Wyniki badania KEYNOTE-859 dotyczące oceny OS raportowano również w podgrupach wyodrębnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Wyniki raportowane w wyróżnionych podgrupach były spójne z analizą główną pod względem istotności statystycznej (CPS ≥ 10 , CPS od 1 do <10 , CPS od 1 do <5 , CPS ≥ 5). Przy czym, największy wpływ na redukcję ryzyka zgonu raportowano w podgrupie, w której poziom ekspresji PD-L1 ≥ 10 wg CPS. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z CPS ≥ 5 do <10 , w której nie wykazano istotnej przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego.

Wyniki badania KEYNOTE-859 uzyskane w ramach analizy głównej (mediana okresu obserwacji 31 mies.) w podgrupie, w której poziom ekspresji PD-L1 wynosił ≥ 10 wg CPS wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) o 3,9 miesiąca (HR dla OS 0,65; 95% CI (0,53, 0,79)⁷. Natomiast podgrupie o CPS od 1 do <10 wydłużenie mediany przeżycia całkowitego wyniosło 0,2 miesiące (HR dla OS 0,83 95% CI (0,53; 0,79).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁷ Wyniki raportowane w tej podgrupie dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana 54 mies.) są spójne z analizą główną tj. dodanie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii przełożyło się na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) o 4 miesiące (HR dla OS 0,64; 95% CI (0,53; 0,77).

Tabela 11. Przżycie całkowite (OS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEM+CHT vs PLC+CHT; badanie KEYNOTE-859.

Podgrupa [CPS] (źródło)	PEM+CHT							PLC+CHT							PEM+CHT vs PLC+CHT
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie (95% CI) [%]					n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]					HR (95% CI)
			6-mies.	12-mies.	18-mies.	24-mies.	30-mies.			6-mies.	12-mies.	18-mies.	24-mies.	30-mies.	
Analiza główna, mediana 31,0 mies., DCO 03.10.2022															
CPS ≥ 10 (Rha 2023a)	188/279 (67%)	15,7 (13,8; 19,3)	81,4% (76,3, 85,5)^	61% (55; 66)	46,1% (40,2, 51,9)^	38% (32; 44)	32,4% (26,6, 38,3)^	226/272 (83%)	11,8 (10,3; 12,7)	77,1% (71,6, 81,6)^	48% (42; 54)	30,2% (24,8, 35,7)^	21% (16; 26)	16,5% (12,0, 21,6)^	0,65 (0,53; 0,79), p<0,0001
CPS ≥1 do <10 (EPAR Keytruda 2023a)	274/337 (81,3%)	11,1 (10,2, 12,2)	76,9% (72,0, 81,0)	45,7% (40,3, 50,9)	32,0% (27,1, 37,0)	22,5% (18,0, 27,3)	16,6% (12,3, 21,5)	300/345 (87,0%)	10,9 (9,9, 12,0)	74,6% (69,6, 78,9)	44,1% (38,7, 49,3)	23,8% (19,4, 28,5)	15,1% (11,4, 19,4)	8,7% (5,6, 12,7)	0,83 (0,70; 0,98), p=0,0134
CPS ≥1 do <5 (EPAR Keytruda 2023a)	195/239 (81,6%)	11,5 (10,3, 13,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	201/229 (87,8%)	11,1 (9,7, 12,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,78 (0,64; 0,95), p=0,0075
CPS ≥5 (EPAR Keytruda 2023a)	269/379 (71,0%)	14,0 (12,1, 5,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	325/388 (83,8%)	11,5 (10,3, 12,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,70 (0,60; 0,82), p<0,0001
CPS ≥5 do <10 (EPAR Keytruda 2023a)	88/110 (80,0%)	10,2 (8,2, 12,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	103/121 (85,1%)	10,7 (9,5, 13,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,94 (0,71; 1,25), p=0,3323
Analiza uwzględniająca dłuższy okres obserwacji, mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024															
CPS ≥10 (Rha 2025)	218/280 (77,9%)	15,8 (14,0; 19,3)	bd.	61%	bd.	38%	bd.	247/273 (90,5%)	11,8 (10,3; 12,7)	bd.	48%	bd.	22%	bd.	0,64 (0,53; 0,77)

Skróty: PEM – pembrolizumab; CHT – chemioterapia; PLC – placebo; DCO – data odcięcia danych; HR – współczynnik ryzyka względnego; CPS – skala oceny ekspresji PD-L1

[^] źródło danych: EPAR Keytruda 2023.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W wyniku metaanalizy badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 wykazano IS wydłużenie PFS u pacjentów leczonych PEM+CHT w porównaniu do otrzymujących PLC+CHT. Mediana PFS wyniosła 6,9 mies. i 5,6 mies. odpowiednio w grupie PEM+CHT i PLC+CHT w badaniu KEYNOTE-859 oraz 6,9 mies. oraz 6,5 mies. w badaniu KEYNOTE-062.

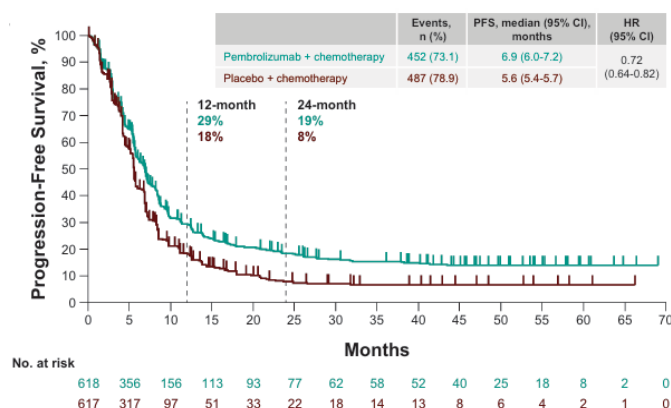
Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEM+CHT vs PLC+CHT; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (źródło: AKL wnioskodawcy).

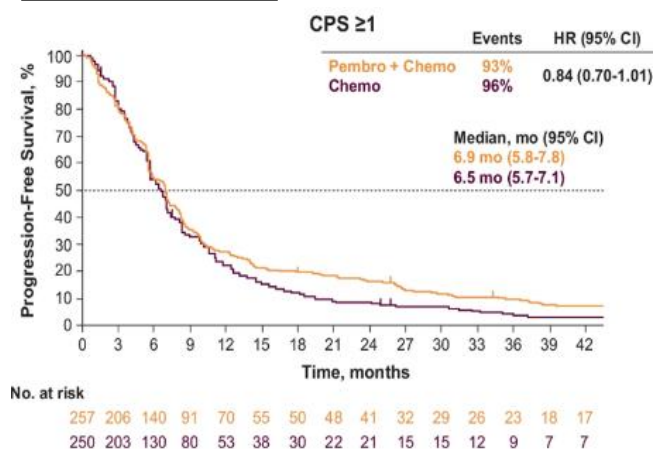
Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEM+CHT			PLC+CHT			PEM+CHT vs PLC+CHT
		N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji								
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	618	452 (73,1%)	6,9 (6,0; 7,2)	617	487 (78,9%)	5,6 (5,4; 5,7)	0,72 (0,64; 0,82)
KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	mediana 54,3 mies., DCO 19.04.2021	257	239 (93%)	6,9 (5,8; 7,8)	250	240* (96%)	6,5 (5,7; 7,1)	0,84 (0,70; 1,01)
Wynik metaanalizy (model fixed, p=0,1721, I²=46,4%)								0,76 (0,68; 0,84), p<0.0001

Skróty: PEM – pembrolizumab; PLC – placebo; CHT – chemioterapia; DCO – data odcięcia danych; 95% CI – przedział ufności; HR – współczynnik hazardu względnego; I² – wskaźnik heterogeniczności badań;

KEYNOTE-859



KEYNOTE-062



Rysunek 2. Krzywa przeżycia całkowitego (PFS); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEM+CHT vs PLC+CHT 1; badanie KEYNOTE-859: analiza uaktualniona, przeprowadzona przy medianie obserwacji 54,8 miesiąca; DCO 27.09.2024; PEM+CHT vs PLC+CHT (Rha 2025); badanie KEYNOTE-062: analiza uaktualniona, mediana obserwacji 54,3 miesiąca; DCO 19.04.2021 (Wainberg 2022).

Wyniki badania KEYNOTE-859 dotyczące oceny PFS raportowano również w podgrupach wyodrębnionych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej. Wyniki raportowane w wyróżnionych podgrupach były spójne z analizą główną pod względem istotności statystycznej (CPS ≥ 10 , CPS od 1 do <10 , CPS od 1 do <5 , CPS ≥ 5). Przy czym największy wpływ na redukcję ryzyka zgonu raportowano w podgrupie, w której poziom ekspresji PD-L1 ≥ 10 wg CPS. Wyjątek stanowiła podgrupa chorych z CPS ≥ 5 do <10 , w której nie wykazano istotnej przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem w odniesieniu do PFS

Wyniki badania KEYNOTE-859 uzyskane w ramach analizy głównej (mediana okresu obserwacji 31 mies.) w podgrupie, w której poziom ekspresji PD-L1 wynosił ≥ 10 wg CPS wskazują na wydłużenie mediany PFS o 2,5 miesiąca (HR dla PFS 0,62 (0,51; 0,76)), Natomiast podgrupie o CPS od 1 do <10 wydłużenie mediany PFS wyniosło 0,3 miesiąca (HR 0,83, 95% CI (0,70; 0,99)).

Tabela 13. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); analiza w podgrupach wyróżnionych w zależności od wyniku CPS; PEM+CHT vs PLC+CHT; badanie KEYNOTE-859 (źródło: AKL wnioskodawcy).

Podgrupa [CPS] (źródło)	PEM+CHT							PLC+CHT							PEM+CHT vs PLC+CHT
	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]					n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	prawdopodobieństwo braku zdarzenia w czasie [%]					HR (95% CI)
			6-mies.	12-mies.	18-mies.	24-mies.	30-mies.			6-mies.	12-mies.	18-mies.	24- mies.	30-mies.	
Analiza główna, mediana 31,0 mies., DCO 03.10.2022															
CPS ≥ 10 (Rha 2023a)	190/279 ¹ (68,1%)^	8,1 (6,8; 8,5)	60,4% (54,1, 66,1) ^	37% (31; 43)	27,6% (22,1, 33,4) ^	25% (20; 31)	23,2% (17,8, 29,1) ^	210/272 ² (77,2%)^	5,6 (5,4; 6,7)	45,2% (38,9, 51,3) ^	20% (15; 26)	10,2% (6,3, 15,1) ^	8% (4; 13)	7,7% (4,2, 12,5)^	0,62 (0,51; 0,76), p<0,0001
CPS ≥1 do <10 (EPAR Keytruda 2023)	252/337 ³ (74,8%)	5,9 (5,6, 7,0)	49,3% (43,5, 54,8)	23,1% (18,3, 28,3)	15,4% (11,3, 20,1)	14,2% (10,1, 18,9)	10,4% (6,5, 15,2)	273/345 ⁴ (79,1%)	5,6 (5,3, 5,7)	42,1% (36,6, 47,4)	17,1% (13,0, 21,8)	11,0% (7,5, 15,3)	8,3% (4,8, 12,8)	6,9% (3,5, 11,8)	0,83 (0,70; 0,99), p=0,0170
CPS ≥1 do <5 (EPAR Keytruda 2023)	180/239 (75,3%)	6,7 (5,6, 7,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	183/229 (79,9%)	5,6 (5,2, 5,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,78 (0,64; 0,96), p=0,0107
CPS ≥5 (EPAR Keytruda 2023)	263/379 (69,4%)	7,1 (6,1, 8,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	300/388 (77,3%)	5,6 (5,4, 5,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,69 (0,58; 0,81), p<0,0001
CPS ≥5 do <10 (EPAR Keytruda 2023)	80/110 (72,7%)	5,7 (4,3, 7,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	94/121 (77,7%)	5,6 (4,6, 6,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	0,93 (0,69; 1,25), p=0,3207
Analiza zaktualizowana, mediana 41,6 mies., DCO 22.08.2023															
CPS ≥10 (Rha 2024)	196/280 (70,0%)	7,8 (6,8-8,5)	bd.	36%	bd.	24%	bd.	212/273 (77,7%)	5,6 (5,4-6,7)	bd.	20%	bd.	8%	bd.	0,63 (0,51; 0,77)
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji, mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024															
CPS ≥10 (Rha 2025)	196/280 (70,0%)	7,8 (6,8; 8,5)	bd.	36%	bd.	25%	bd.	213/273 (78,0%)	5,6 (5,4; 6,7)	bd.	20%	bd.	8%	bd.	0,62 (0,51; 0,76)

[^] źródło danych: EPAR Keytruda 2023;¹ w tym: 157 zdarzeń progresji i 33 zgony (EPAR Keytruda 2023);² w tym: 210 zdarzeń progresji i 36 zgonów (EPAR Keytruda 2023).³ w tym: 194 zdarzenia progresji i 58 zgonów (EPAR Keytruda 2023);⁴ w tym: 217 zdarzeń progresji i 56 zgonów (EPAR Keytruda 2023).

Skróty: PEM – pembrolizumab; PLC – placebo; CHT – chemioterapia; 95% CI – przedział ufności; DCO – data odcięcia danych, HR – współczynnik hazardu względnego; CPS – Combined Positive Score, EPAR - European Public Assessment Report.

Odpowiedź na leczenie

Wyniki analizy dla najdłuższego okresu obserwacji dla wskazują na istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej oraz wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie PEM+CHT względem osób leczonych PLC+CHT w podgrupie pacjentów z CPS ≥ 1 . Istotnych statystycznie różnic dla porównania PEM+CHT vs. PLC+CHT nie odnotowano w odniesieniu do wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie w badaniu KEYNOTE-859 dla najdłuższego okresu obserwacji.

Wyniki uaktualnionej analizy ORR dla badania KEYNOTE-062 nie były dostępne.

Tabela 14. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEM+CHT vs PLC+CHT; badania KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji	PEM+CHT		PLC+CHT		PEM+CHT vs PLC+CHT	
		N	n (%) [95% CI]	N	n (%) [95% CI]	RB (95% CI)	RD (95% CI)*
Analiza główna							
KEYNOTE-859 (Rha 2023a)	mediana: 31,0 mies., DCO 03.10.2022	618	322 (52%) ^{1, 2} [48,1%; 56,1%^]	617	263 (43%) ^{1, 2} [38,7%; 46,6%^]	1,22 (1,09; 1,38) p = 0,0009	0,09 (0,04; 0,15) NNT = 11 (7; 26), p = 0,0008
KEYNOTE-062 (Shitara 2020)	mediana 29,4 mies., DCO 26.03.2019	257	125 (48,6%) [42,4; 54,9#]	250	93 (37,2%) [31,2; 43,5#]	1,31 (1,07; 1,60) p = 0,0101	0,11 (0,03; 0,20) NNT = 9 (6; 35), p = 0,0088
Wynik metaanalizy						1,24 (1,12; 1,38), p<0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,5762, I ² =0,0%)	0,10 (0,05; 0,15) NNT = 10 (7; 19),p<0,0001 (model <i>fixed</i> , p=0,7063, I ² =0,0%)
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji							
KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	618	321 (51,9%) [47,9%; 55,9%]	617	263 (42,6%) [38,7%; 46,6%]	1,22 (1,08; 1,37) p = 0,0011	0,09 (0,04; 0,15) NNT = 11 (7; 27) p = 0,0010

[^] źródło danych: EPAR Keytruda 2023;

źródło danych: Chao 2021; Publikacja Chao 2021, prezentuje wyniki analizy *post-hoc* wykorzystującej opublikowane dane z wybranych badań klinicznych oceniających pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z CHT. Autorzy tej publikacji jako źródło danych dla badania KEYNOTE-062 wykorzystali doniesienie konferencyjne, poprzedzające publikację główną Shitara 2020. W tym doniesieniu przedstawiono wyniki nieostateczne, częściowo różniące się od danych prezentowanych w publikacji głównej;

1 w publikacji Rha 2023a podano, że różnica w odsetkach ORR pomiędzy grupami PEM+CHT vs PLC+CHT to: 9,5% (95% CI: 3,9;15,0), p=0,0004;

2 dodatkowo, w dokumencie EPAR Keytruda 2023 podano, że mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 1,5 miesiąca dla obu porównywanych.

Skróty: CI – przedział ufności, CHT – chemioterapia, DCO – data odcięcia danych, n/N – liczba pacjentów z danym zdarzeniem / liczba pacjentów w analizie, NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo, RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie – dodatkowe dane; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEM+CHT vs PLC+CHT; badania KEYNOTE-859 (Rha 2025).

Oceniany parametr	Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEM+CHT	PLC+CHT	PEM+CHT vs PLC+CHT	
			n/N (%)	n/N (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)
Analiza w najdłuższym okresie obserwacji - KEYNOTE-859						
CR	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	73/618 (11,8%)	38/617 (6,2%)	1,92 (1,32; 2,79) p = 0,0007	0,06 (0,02; 0,09) NNT = 18 (12; 41) p = 0,0005
PR	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	248/618 (40,1%)	225/617 (36,5%)	1,10 (0,95; 1,27) p = 0,1860	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1852
StD	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	195/618 (31,6%)	243/617 (39,4%)	0,80 (0,69; 0,93) p = 0,0042	-0,08 (-0,13; -0,03) NNH = 13 (8; 40) p = 0,0039
PD	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	54/618 (8,7%)	64/617 (10,4%)	0,84 (0,60; 1,19) p = 0,3292	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3283
Nieemożliwe do oceny	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	5/618 (0,8%)	12/617 (1,9%)	0,42 (0,15; 1,17) p = 0,0975	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,0865
Nie oceniano	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	43/618 (7,0%)	35/617 (5,7%)	1,23 (0,80; 1,89) p = 0,3542	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,3530

Oceniany parametr	Badanie (źródło)	Analiza: okres obserwacji, DCO	PEM+CHT	PLC+CHT	PEM+CHT vs PLC+CHT	
			n/N (%)	n/N (%)	RB (95% CI)	RD (95% CI)
DCR	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	mediana 54,8 mies., DCO 27.09.2024	516*/618 (83,5%) [80,3%; 86,3%]	506*/617 (82,0%) [78,7%; 85,0%]	1,02 (0,97; 1,07) p = 0,4897	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,4896

Skróty: CI – przedział ufności, CHT – chemioterapia, CR – odpowiedź całkowita, DCO – data odcięcia, DCR – wskaźnik kontroli choroby, n/N – liczba pacjentów z danym zdarzeniem / liczba pacjentów w analizie, PD – progresja choroby, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo, PR – odpowiedź częściowa, RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka, SD (StD) – stabilizacja choroby.

W ramach analizy głównej badania KEYNOTE-858 (mediana okresu obserwacji 31 mies.), w większości podgrup ocenianych w zależności od poziomu ekspresji PD-L1, odnotowano wyższą skuteczność PEM+CHT nad kontrolną w zakresie osiągania odpowiedzi na leczenie. Wśród pacjentów z CPS ≥ 10 , różnica odsetków ORR p grupą pomiędzy grupami PEM+CHT vs PLC+CHT była równa 17,5% (61% vs 43%), w podgrupie chorych z CPS ≥ 1 do <10 było to: 2,8% (45,1% vs 42,3%), w podgrupie CPS ≥ 5 : 11,1% (55,1% vs 44,1%), a wśród chorych z CPS ≥ 1 do <5 : 7,1% (47,3% vs 33,8%). Natomiast częstsze występowanie odpowiedzi w grupie kontrolnej niż w grupie interwencji raportowano dla podgrupy pacjentów z CPS ≥ 5 do <10 (40,0% vs 47,1%), dla której różnica pomiędzy interwencjami wyniosła: -7,1% (95% CI: -19,7; 5,7).

Dla mediany obserwacji 54 mies. wyniki badania KEYNOTE-858 dostępne są jedynie dla podgrupy z CPS ≥ 10 . Różnica odsetków ORR pomiędzy grupami PEM+CHT vs PLC+CHT raportowana dla najdłuższego okresu obserwacji wyniosła 17,2% (60,4% vs 43,2%) i była IS na korzyść ocenianej interwencji.

Szczegóły znajdują się w rozdz. 5.4.3.3. AKL wnioskodawcy.

Jakość życia

Dane dot. oceny jakości w życia w badaniu KEYNOTE-859 raportowano w publikacji Lowery 2025.

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-895, (...) 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.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. 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, PEM+CHT vs PLC+CHT - Lowery 2025 (źródło: AKL wnioskodawcy).

Parametr	PEM+CHT	PLC+CHT	PEM+ CHT vs PLC+ CHT
	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)
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; CI – przedział ufności, CHT – chemioterapia; PEM – pembrolizumab, PLC – placebo.

W badaniu KEYNOTE-062, w oparciu o wyniki wypełnianych przez pacjentów kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22, po 18 tygodniach od rozpoczęcia terapii PEM+CHT nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy PEM+CHT i PLC+CHT w zakresie wpływu na ogólną jakość życia leczonych pacjentów.

W obu analizowanych grupach chorych stwierdzono poprawę w zakresie średniego nasilenia bólu.

Tabela 17. Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL); kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-STO22; średnia zmiana wyniku punktowego po 18 tygodniach, względem wartości wyjściowej, wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów; analiza pacjentów z CPS ≥ 1 ; PEM+CHT vs PLC+CHT; badanie KEYNOTE-062 (źródło: AKL wnioskodawcy).

Oceniany parametr	PEM+CHT		PLC+CHT		PEM+CHT vs PLC+CHT
	N	Zmiana do 18 tyg. względem wartości wyjściowej, LSM (95% CI) [pkt.]	N	Zmiana do 18 tyg. względem wartości wyjściowej, LSM (95% CI) [pkt.]	Różnica (95% CI)
EORTC QLQ-C30: GHS/QoL ¹	245	-0,09 (-3,36; 3,19)	243	-2,07 (-5,43; 1,29)	1,98 (-2,34; 6,31)
EORTC QLQ-STO22: podskala bólu ²	245	-10,12 (-13,08; -7,17)	243	-3,56 (-6,61; -0,51)	-6,56 (-10,5; -2,58)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. Confidence Interval), CHT – chemioterapia; PEM – pembrolizumab, PLC – placebo.

- 1 łączny wynik dla pytań 29 i 30; 29: „Jak ocenia Pan/i ogólny stan swojego zdrowia w ubiegłym tygodniu?”; 30: „Jak ocenia Pan/i ogólną jakość swego życia, w ubiegłym tygodniu?”; dla obu pytań możliwe jest wybranie punktacji w skali od 1 do 7, gdzie „1” oznacza „bardzo zły”, a „7”: „doskonały”. Następnie, uzyskane wyniki przekształcane są na punktację w skali od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik punktowy oznacza lepszą jakość życia/stan zdrowia;
- 2 podskala obejmuje 4 pytania dotyczące oceny bólu, możliwe jest wybranie punktacji w skali od 1 do 4 gdzie „1” oznacza „wcale”, a „4”: „bardzo”. Następnie, uzyskane wyniki przekształcane są na punktację w skali od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik punktowy oznacza większe nasilenie objawów;

Porównanie pośrednie

Przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wyniki analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują na

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Porównanie pośrednie OS i PFS; PEM+CHT vs NIVO+CHT, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie	Źródło	Porównanie	Mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS)				
KEYNOTE-859	EPAR 2023	PEMBRO+CHT vs CHT	14,0 (12,1; 5,4) vs 11,5 (10,3; 12,5)	0,70 (0,60; 0,82)
CheckMate-649	Janjigian 2025	NIVO+CHT vs CHT	14,4 (13,1; 16,2) vs 11,1 (10,1; 12,1)	0,71 (0,61; 0,81)
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PEM+CHT vs NIVO+CHT</u>	=	<u>0,99 (0,80; 1,22)</u>
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)				
KEYNOTE-859	EPAR 2023	PEM+CHT vs CHT	7,1 (6,1; 8,3) vs 5,6 (5,4; 5,9)	0,69 (0,58; 0,81)
CheckMate-649	Janjigian 2025	NIVO+CHT vs CHT	8,3 (7,0; 9,4) vs 6,1 (5,6; 6,9)	0,71 (0,61; 0,82)
<u>Porównanie pośrednie</u>		<u>PEM+CHT vs NIVO+CHT</u>	=	<u>0,97 (0,78; 1,21)</u>

Skróty: CHT – chemioterapia, HR – hazard względny, NIVO – niwolumab, OS – przeżycie całkowite, PEM – pembrolizumab, PFS – przeżycie bez progresji choroby, PLC – placebo.

Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego przeprowadzonego przez wnioskodawcę, nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami PEM+CHT vs NIVO+CHT w zakresie ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Porównanie pośrednie ORR; PEM+CHT vs NIVO+CHT, badania KEYNOTE-859 i CheckMate-649 (źródło: AKL wnioskodawcy)

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
KEYNOTE-859	EPAR 2023	PEM+CHT vs CHT	209/379 (55,1%)	171/388 (44,1%)	1,25 (1,08; 1,45) p = 0,0023	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 10 (6; 25) p = 0,0020
CheckMate-649	Shitara 2022	NIVO+CHT vs CHT	226/378 (59,8%)	176/390 (45,1%)	1,32 (1,16; 1,52) p < 0,0001	0,15 (0,08; 0,22) NNT = 7 (5; 14) p < 0,0001

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Porównanie pośrednie		PEM+CHT vs NIVO+CHT			0,94 (0,77; 1,15)	-0,04 (-0,14; 0,06)

*obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Skróty: CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności, DCO – data odcięcia danych, NIVO – niwolumab, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo, RB – korzyść względna, RD – różnica ryzyka.

Przeglądy systematyczne

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki 6 przeglądów systematycznych: Cai 2025, Deng 2025, Guo 2022, Mansoor 2025, Zhang 2025 i Zhang 2025a oraz Ajani 2025.

W przeglądach Cai 2025, Guo 2022, w których dla PEM uwzględniono wyłącznie badanie KEYNOTE-062 nie odnotowano istotnych różnic między immunochemioterapią z udziałem pembrolizumabu w porównaniu do samej chemioterapii pod względem oceny OS, PFS, ORR, jak i AEs w 3 stopniu nasilenia.

Natomiast w opracowaniach Deng 2025, Mansoor 2025, Zhang 2025, Zhang 2025a, w których wykonano metaanalizę (klasyczną lub sieciową) badań KEYNOTE-062 i KEYNOTE-859 wykazano istotne różnice na korzyść terapii z udziałem pembrolizumabu zarówno dla oceny przeżycia całkowitego, jak i przeżycia bez progresji choroby – (...) w opracowaniu Deng 2025 wyniki metaanalizy sieciowej dla OS wykazały HR = 0,77 (95% CI: 0,70; 0,85), $p < 0,001$, a dla PFS HR = 0,78 (95% CI: 0,71; 0,85), $p < 0,001$, w badaniu Mansoor 2025 HR dla OS w ramach metaanalizy klasycznej wyniósł 0,77 (95% CI: 0,68; 0,89), a w przeglądzie Zhang 2025 HR dla OS na podstawie metaanalizy sieciowej wyniósł 0,78 (95% CI: 0,70; 0,86). Dodatkowo w przeglądzie systematycznym Zhang 2025a nie stwierdzono istotnych różnic między Pembro+CHT, a Nivo+CHT pod względem średniej różnicy median w analizie OS i PFS w podgrupie chorych z CPS ≥ 5 .

W analizie sieciowej Ajani 2025 raportowano istotnie wyższą skuteczność terapii z udziałem niwolumabu, pembrolizumabu, tislelizumabu względem standardowej chemioterapii (+ 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).

Szczegółowy opis wyników przeglądów systematycznych znajduje się w rozdz. 3. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+CHT) vs. placebo + chemioterapia (PLC+CHT) – metaanaliza badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062

Wyniki metaanalizy badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wskazują, że w grupie leczonej PEM +CHT w porównaniu do grupy leczonej CHT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych podczas leczenia (TEAEs). Dla większości pozostałych kategorii AEs, ryzyko wystąpienia zdarzenia było wyższe w grupie PEM+CHT niż w grupie kontrolnej: TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; TRAEs, dowolnego stopnia nasilenia; TRAEs ≥ 3 stopnia nasilenia; TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia.

Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy interwencjami w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz TRAEs prowadzących do zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Porównanie bezpośrednie PEM+CHT vs NIVO+CHT - badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 – profil bezpieczeństwa (źródło: AKL wnioskodawcy)

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEM+CHT	PLC+CHT	PEM+CHT vs PLC+CHT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	776/785 (98,9%)	771/787 (98,0%)	1,01 (1,00; 1,02), $p = 0,1602$	0,01 (0,00; 0,02), $p = 0,1597$
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	244/250 (97,6%)	240/244 (98,4%)	0,99 (0,97; 1,02), $p = 0,5476$	-0,01 (-0,03; 0,02), $p = 0,5473$
	Wynik metaanalizy			1,01 (0,99; 1,02), $p = 0,3853$ (model <i>fixed</i> , $p = 0,2422$, $I^2 = 26,9\%$)	0,00 (-0,01; 0,02), $p = 0,3848$ (model <i>fixed</i> , $p = 0,241$, $I^2 = 27,2\%$)

Zdarzenie niepożądane	Badanie (źródło)	PEM+CHT	PLC+CHT	PEM+CHT vs PLC+CHT	
		n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs ≥3 stopnia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	595/785 (75,8%)	550/787 (69,9%)	1,08 (1,02; 1,15), p = 0,0086	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (10; 66), p = 0,0083
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	212/250 (84,8%)	201/244 (82,4%)	1,03 (0,95; 1,11), p = 0,4678	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4672
	Wynik metaanalizy		1,07 (1,02; 1,12), p = 0,0072 (model fixed, p = 0,2891, I2 = 11,0%)		0,05 (0,01; 0,09), NNH = 20 (12; 72), p = 0,0069 (model fixed, p = 0,38, I2 = 0,0%)
TEAEs prow. do zakończenia leczenia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	264/785 (33,6%)	206/787 (26,2%)	1,28 (1,10; 1,50) p = 0,0013	0,07 (0,03; 0,12) NNH = 14 (9; 34), p = 0,0012
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	85/250 (34,0%)	58/244 (23,8%)	1,43 (1,08; 1,90) p = 0,0133	0,10 (0,02; 0,18) NNH = 10 (6; 44), p = 0,0115
	Wynik metaanalizy		1,32 (1,15; 1,51), p = 0,0001 (model fixed, p = 0,5138, I2 = 0,0%)		0,08 (0,04; 0,12), NNH = 13 (9; 24), p <0,0001 (model fixed, p = 0,5515, I2 = 0,0%)
TEAEs prowadzące do zgonu	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	65/785 (8,3%)	58/787 (7,4%)	1,12 (0,80; 1,58), p = 0,5018	0,01 (-0,02; 0,04), p = 0,5015
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	17/250 (6,8%)	13/244 (5,3%)	1,28 (0,63; 2,57), p = 0,4947	0,01 (-0,03; 0,06), p = 0,4926
	Wynik metaanalizy		1,15 (0,85; 1,56), p = 0,3649 (model fixed, p=0,7482, I2=0,0%)		0,01 (-0,01; 0,03), p = 0,3642 (model fixed, p = 0,82, I2= 0,0%)
TRAEs	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	751/785 (95,7%)	736/787 (93,5%)	1,02 (1,00; 1,05), p = 0,0598	0,02 (0,00; 0,04), p = 0,0592
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	235/250 (94,0%)	224/244 (91,8%)	1,02 (0,98; 1,08), p = 0,3428	0,02 (-0,02; 0,07), p = 0,3418
	Wynik metaanalizy		1,02 (1,00; 1,05), p = 0,0360 (model fixed, p = 0,9731, I2 = 0,0%)		0,02 (0,00; 0,04), NNH = 47 (24; 687), p =0,0356 (model fixed, p =0,985, I2=0,0%)
TRAEs ≥3 stopnia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	466/785 (59,4%)	404/787 (51,3%)	1,16 (1,06; 1,26) p = 0,0014	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 32), p = 0,0013
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	183/250 (73,2%)	169/244 (69,3%)	1,06 (0,94; 1,18), p = 0,3345	0,04 (-0,04; 0,12), p = 0,3334
	Wynik metaanalizy		1,13 (1,05; 1,21), p = 0,0010 (model fixed, p = 0,2096, I2 = 36,5%)		0,07 (0,03; 0,11), NNH = 15 (9; 35), p =0,0010 (model fixed, p = 0,3903, I2 = 0,0%)
TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	212/785 (27,0%)	160/787 (20,3%)	1,33 (1,11; 1,59) p = 0,0020	0,07 (0,02; 0,11) NNH = 15 (10; 41), p = 0,0018
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	69/250 (27,6%)	44/244 (18,0%)	1,53 (1,10; 2,14) p = 0,0126	0,10 (0,02; 0,17) NNH = 11 (6; 46), p = 0,0107
	Wynik metaanalizy		1,37 (1,17; 1,61), p <0,0001 (model fixed, p = 0,4646, I2 = 0,0%)		0,07 (0,04; 0,11), NNH = 14 (10; 27), p <0,0001, (model fixed, p = 0,5028, I2 = 0,0%)
TRAEs prowadzące do zgonu	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	8/785 (1,0%) ¹	16/787(2,0%) ²	0,50 (0,22; 1,16) p = 0,1083	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1007
	KEYNOTE-062 (Wainberg 2022)	5/250 (2,0%)	3/244 (1,2%)	1,63 (0,39; 6,73) p = 0,5020	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4961
	Wynik metaanalizy		0,68 (0,34; 1,37), p = 0,2831 (model fixed, p=0,16, I2=48,7%)		-0,01 (-0,02; 0,00), p =0,2789 (model fixed, p = 0,1664, I2 =47,8%)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym					
AEs o podłożu immunol. ogółem	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	251/785 (32,0%)	108/787 (13,7%)	2,33 (1,90; 2,85) p < 0,0001	0,18 (0,14; 0,22) NNH = 6 (5; 8), p < 0,0001
AEs o podłożu immunol. ≥3 stopnia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	79/785 (10,1%)	16/787 (2,0%)	1,53 (0,91; 2,58) p = 0,1049	0,04 (0,00; 0,07) p = 0,0670
AEs o podłożu immunol., prow. do zakończ. leczenia	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	43/785 (5,5%)	14/787 (1,8%)	3,08 (1,70; 5,58) p = 0,0002	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 28 (19; 54), p < 0,0001
AEs o podłożu immunol., prow. do zgonu	KEYNOTE-859 (Rha 2025)	1/785 (0,1%) ³	1/787 (0,1%) ⁴	0,31 (0,02; 4,95) p = 0,4080	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5096

Skróty: AEs – zdarzenie niepożądane, CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności, DCO – data odcięcia danych, NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne, TRAEs – zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia.

• **Porównanie pośrednie pembrolizumab + CHT vs niwolumab + CHT**

W wyniku porównania pośredniego odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia TRAEs w stopniu nasilenia 3 lub wyżej po zastosowaniu schematu PEM+CHT, w porównaniu ze schematem NIVO+CHT (RR = 0,82 (95% CI: 0,73; 0,93). W odniesieniu do wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs), IS zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia raportowano w grupie pacjentów, którzy otrzymywali PEM+CHT w porównaniu z chorymi leczonymi NIVO+CHT.

W pozostałych rozpatrywanych kategoriach zdarzeń niepożądanych tj. zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zakończenia leczenia, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 21. Porównanie pośrednie PEM+CHT vs NIVO+CHT (badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649 – profil bezpieczeństwa

Badanie	Źródło	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TREAEs)						
KEYNOTE-062 i KEYNOTE-062 - wynik metaanalizy		PEM+CHT vs CHT	649/1035 (62,7%)	573/1574 (55,6%)	1,13 (1,05; 1,21) p = 0,0010	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (9; 35) p = 0,0010
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CHT vs CHT	489/782 (62,5%)	350/767 (45,6%)	1,37 (1,25; 1,51) p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,22) NNH = 6 (5; 9) p < 0,0001
Porównanie pośrednie		PEM+CHT vs NIVO+CHT			0,82 (0,73; 0,93)	-0,10 (-0,16; -0,03) NNT = 11 (7; 30)
Ciężkie (ang. serious) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRSAEs).						
KEYNOTE-859	Rha 2023a	PEM+CHT vs CHT	184/785 (23,4%)	146/787 (18,6%)	1,26 (1,04; 1,53) p = 0,0178	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 21 (12; 116) p = 0,0172
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CHT vs CHT	176/782 (22,5%)	95/767 (12,4%)	1,82 (1,45; 2,28) p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,14) NNH = 10 (8; 16) p < 0,0001
Porównanie pośrednie		PEM+CHT vs NIVO+CHT			0,70 (0,52; 0,94)	-0,05 (-0,11; 0,00)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do zakończenia leczenia (TRAEs prowadzące do zakończenia leczenia)						
KEYNOTE-062 i KEYNOTE-062 - wynik metaanalizy		PEM+CHT vs CHT	281/1035 (27,1%)	204/1574 (19,8%)	1,37 (1,17; 1,61) p < 0,0001	0,07 (0,04; 0,11) NNH = 14 (10; 27) p < 0,0001
CheckMate-649	Janjigian 2024	NIVO+CHT vs CHT	331/782 (42,3%)	198/767 (25,8%)	1,64 (1,42; 1,90) p < 0,0001	0,17 (0,12; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001
Porównanie pośrednie		PEM+CHT vs NIVO+CHT			0,84 (0,68; 1,04)	-0,09 (-0,15; -0,03)

Skróty: CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności, DCO – data odcięcia danych, NIVO – niwolumab, NNH – liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne, TRAEs – zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia.

W pośrednim porównaniu PEM+CHT vs NIVO+CHT, niezależnie od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych, obserwowano podobne ryzyko wystąpienia nudności, biegunki, niedokrwistości, neuropatii obwodowej, zmęczenia, wymiotów oraz zmniejszenia liczby płytek krwi u leczonych pacjentów.

Ryzyko wystąpienia niedokrwistości o nasileniu ≥ 3 . stopnia oceniono jako ogółem porównywalne w obu grupach, ponieważ pomimo istotnego wyniku dla ilorazu ryzyk (RR = 0,47; 95% CI: 0,26–0,84), analiza różnicy ryzyk nie wykazała znamienności statystycznej (RD = -0,03; 95% CI: -0,06 do 0,00).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych; PEM+CHT vs NIVO+CHT, badania KEYNOTE-859, KEYNOTE-062 i CheckMate-649.

Porównanie pośrednie PEM+CHT vs NIVO+CHT				
Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Bez względu na stopień nasilenia		Stopień nasilenia ≥ 3 stopnia	
	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nudności	0,98 (0,84; 1,14)	0,01 (-0,09; 0,11)	0,88 (0,42; 1,82)	0,00 (-0,03; 0,02)
Biegunka	0,93 (0,76; 1,15)	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,82 (0,44; 1,54)	-0,01 (-0,03; 0,02)
Niedokrwistość	0,99 (0,79; 1,23)	0,00 (-0,05; 0,06)	0,47 (0,26; 0,84)	-0,03 (-0,06; 0,00)
Neuropatia obwodowa	1,01 (0,55; 1,85)	-0,03 (-0,10; 0,05)	0,50 (0,10; 2,48)	-0,02 (-0,05; 0,01)
Zmęczenie	0,99 (0,66; 1,49)	0,01 (-0,11; 0,12)	0,61 (0,30; 1,22)	-0,02 (-0,04; 0,01)
Wymioty	0,95 (0,67; 1,34)	-0,01 (-0,10; 0,07)	1,46 (0,70; 3,04)	0,01 (-0,01; 0,03)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	0,83 (0,63; 1,09)	-0,03 (-0,08; 0,02)	1,61 (0,77; 3,34)	0,02 (0,00; 0,05)

* obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Skróty: CHT – chemioterapia, CI – przedział ufności, DCO – data odcięcia danych, NIVO – niwolumab, PEM – pembrolizumab, RD – różnica ryzyka, RR – ryzyko względne.

Przeglądy systematyczne

W analizie sieciowej *Ajani 2025* w ramach oceny bezpieczeństwa, odnotowano znamienne wyższe ryzyko występowania TRAEs podczas stosowania niwolumabu z chemioterapią, w porównaniu do terapii tislelizumab + CHT, 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.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Dla porównania PEM+CHT vs CHT przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Dodatkowo wykonano analizę efektywności kosztów (CEA).

Dla porównania PEM+CHT vs NIVO+CHT przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Keytruda w skojarzeniu z CHT (FP, CAPOX) porównano z terapią obejmującą:

- CHT (FP, CAPOX),
- NIVO+CHT (CAPOX, FOLFOX).

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dorośli chorzy leczeni w ramach pierwszej linii zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Ze względu na znikome, względem wydatków płatnika publicznego, koszty ponoszone przez świadczeniobiorców odstąpiono od przeprowadzenia oddzielnych obliczeń z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika.

Horyzont czasowy

Horyzont dożywności (30 lat).

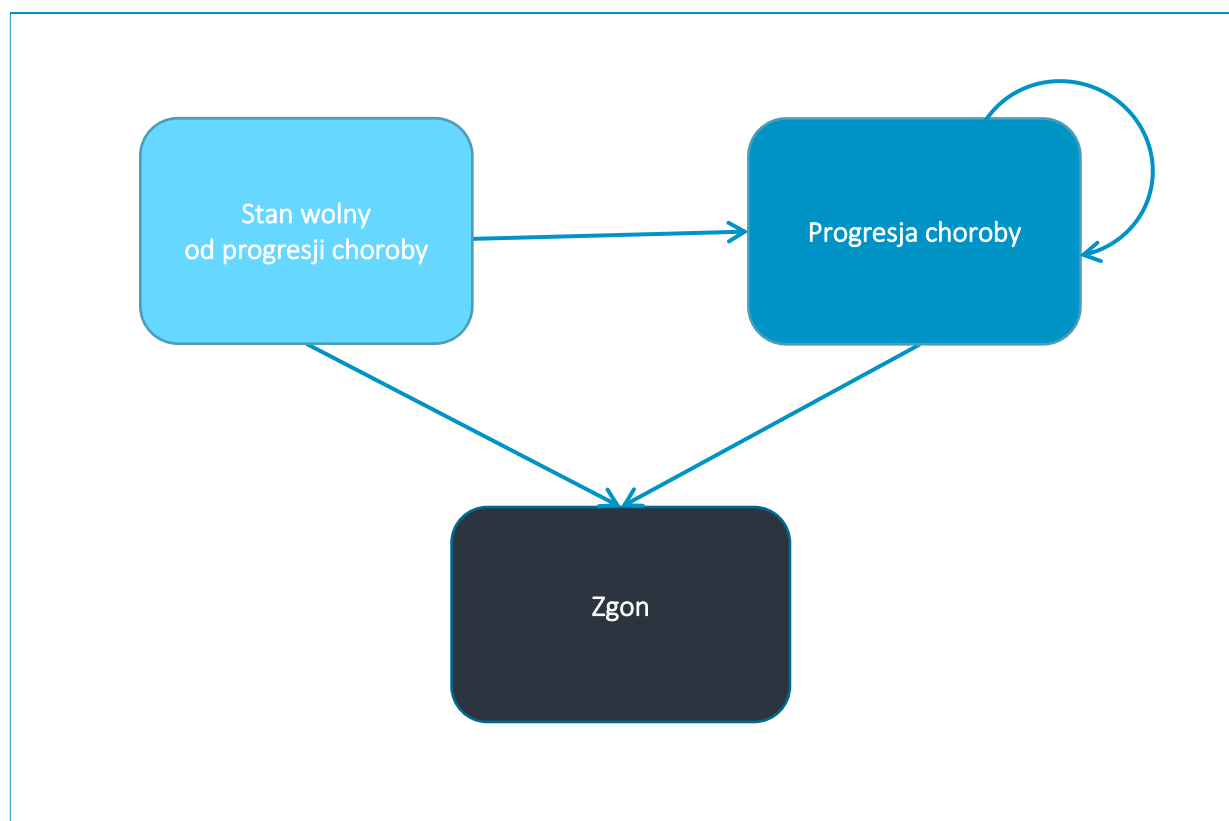
Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model kosztów użyteczności jest dostosowanym do warunków polskich modelem przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model, PSM) opracowanym w programie MS Excel. Model uwzględnia 3 stany:

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

Zmiana pomiędzy stanami może zachodzić w cyklach 1-tygodniowych w horyzoncie dożywności (30 lat). Średni wiek wejściowy chorych wynosi 60,1 lat, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. W analizie podstawowej przyjęto roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Schemat modelu przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 1. Schemat modelu wnioskodawcy

Analizę minimalizacji kosztów, dla porównania PEM+CHT vs NIVO+CHT w subpopulacji z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 , przeprowadzono w oparciu o adaptację modelu CUA, przyjmując tożsame założenia m.in: dożywny horyzont czasowy, dyskontowanie.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziałach 5-7 AE wnioskodawcy, zestawienie parametrów modelu zaprezentowano w rozdz. 9 AE, natomiast zaktualizowane dane zostały zaprezentowane w rozdz. 7.1 Uzupełnienia wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

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

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

Modele parametryczne OS, PFS i ToT dopasowano w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania rejestracyjnego KEYNOTE-859 (data odcięcia danych: 3 października 2022 r.; publikacja Rha 2023), uwzględniając kryteria AIC/BIC, wizualną ocenę dopasowania krzywych oraz ocenę wiarygodności klinicznej ekstrapolacji przeżycia poza horyzont obserwacji w badaniu. Wyodrębniono dwie subpopulacje:

- subpopulację z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 dla porównania z CHT (CUA),
- subpopulację z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 dla porównania z NIVO+CHT (CMA).

W przypadku CMA założono równoważną skuteczność kliniczną pembrolizumabu i niwolumabu – krzywe OS oraz PFS dla NIVO+CHT i PEM+CHT są jednakowe. Krzywe dla NIVO+CHT wyznaczano wychodząc od krzywych referencyjnych (PEM+CHT) i przyjmując wartość hazardu względnego zgonu równą 1.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wybrane parametry dotyczące efektywności klinicznej – analiza podstawowa

Analiza	Parametr	Wartość	Źródło/założenie
CUA	Krzywa OS dla PEM+CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych szans z 2 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -5,54$, $g_1 = 1,12$, $g_2 = -0,27$, $g_3 = 0,35$	Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
	Krzywa OS dla CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych hazardów z 2 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -5,28$, $g_1 = 0,96$, $g_2 = -0,36$, $g_3 = 0,48$	Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
	Krzywa PFS dla PEM+CHT	Krzywa sklejana z rozkładem normalnym z 3 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -2,93$, $g_1 = 0,79$, $g_2 = 0,19$, $g_3 = -0,95$, $g_4 = 0,86$	Model dopasowany do danych PFS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
	Krzywa PFS dla CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych szans z 3 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -5,72$, $g_1 = 1,98$, $g_2 = 0,97$, $g_3 = -3,49$, $g_4 = 2,79$	Model dopasowany do danych PFS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1)
CMA	Krzywa OS dla PEM+CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych szans z 3 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -6,35$, $g_1 = 1,57$, $g_2 = 0,04$, $g_3 = -0,33$, $g_4 = 0,41$	Model dopasowany do danych OS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5)
	Krzywa PFS dla PEM+CHT	Krzywa sklejana proporcjonalnych szans z 3 węzłami. Parametry modelu: $g_0 = -6,39$, $g_1 = 2,07$, $g_2 = 0,50$, $g_3 = -1,57$, $g_4 = 1,31$	Model dopasowany do danych PFS z badania KEYNOTE-859 (populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5)
	Krzywe OS, PFS dla NIVO+CHT	HR = 1 względem PEMBRO+CHT	założono jak dla PEM+CHT (brak różnic w efektywności klinicznej)

W ramach analizy podstawowej CUA oraz CMA założono brak zanikania efektu leczenia, z uwagi na brak dowodów na jego występowanie. Wpływ zanikania efektu leczenia testowano natomiast w ramach analizy wrażliwości w przypadku CUA – zakładając początek utraty efektu po 5 latach, zaś całkowitą utratę efektu po 7 latach u 89% pacjentów.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 7):

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

Użyteczności stanów zdrowia

Do określenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane uzyskane w badaniu rejestracyjnym KEYNOTE-859 (Rha 2023; data odcięcia danych: 22 sierpnia 2023 r.). Wyniki dot. oceny jakości życia uzyskane za pomocą kwestionariusza QLQ-C30 zostały przeliczone na skalę EQ-5D (CEM KEYTRUDA 2025, dane niepublikowane).

W analizie podstawowej wagi użyteczności były zależne od stanu zdrowia oraz niezależne od zastosowanej interwencji. W modelu uwzględniono utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych oraz obniżenie użyteczności związane ze zwiększającym się wiekiem modelowanej kohorty.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wartości użyteczności – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Waga użyteczności/ Dekrement użyteczności	Źródło/założenie
Użyteczność w stanie wolnym od progresji (PFS; pooled data)		Badanie KEYNOTE-859 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2021)
Użyteczność w stanie po progresji choroby (PD; pooled data)		Badanie KEYNOTE-859 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2021)
Obniżenie użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych		Badanie KEYNOTE-859 (z wykorzystaniem polskiego zestawu norm użyteczności; Golicki 2021)
Obniżenie użyteczności związane z wiekiem	Szczegóły AE wnioskodawcy, tabela 37	Golicki 2021

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – CUA oraz CMA

Analiza	Parametr	PEM+CHT	CHT	NIVO+CHT
CUA	Efekt [QALY]	2,23	1,37	Nd.
	Efekt inkrementalny [QALY]		0,86	Nd.
	Bez RSS			
	Koszt leczenia [zł]	490 375	113 078	Nd.
	Koszt inkrementalny [zł]		377 296	Nd.
	ICUR [zł/QALY]		440 151	Nd.
	RSS			
	Koszt leczenia [zł]		113 078	Nd.
	Koszt inkrementalny [zł]			Nd.
	ICUR [zł/QALY]			Nd.
CMA	Bez RSS			
	Koszt leczenia [zł]	536 801	Nd.	305 110
	Koszt inkrementalny [zł]		Nd.	231 691
	RSS			
	Koszt leczenia [zł]		Nd.	305 110
	Koszt inkrementalny [zł]		Nd.	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania PEM+CHT vs CHT wyniósł 440 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED]. Wartości te znajdują się odpowiednio powyżej oraz poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM+CHT w miejsce NIVO+CHT, jest [REDACTED]. Koszt inkrementalny wyniósł 232 tys. zł w wariancie bez RSS oraz [REDACTED].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

W związku z przeprowadzaniem AE metodą CMA, wnioskodawca wykonał analizę progową w sposób zgodny z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. przedstawiając oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Ceny zbytu netto dla preparatu Keytruda, przy których różnica kosztów terapii PEM+CHT oraz kosztów NIVO+CHT są równe zero wynosi [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Cena progowa (CUA) oraz cena zgodna z § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych (CMA) – analiza podstawowa

Produkt leczniczy	Komparator	Progowa CZN [zł]	Progowa CHB [zł]
KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	CHT	[REDACTED]	[REDACTED]
	NIVO+CHT	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z wykazaniem przewagi wnioskowanej technologii tj. schematu PEMBRO+CHT nad CHT w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego OS w randomizowanym badaniu klinicznym KEYNOTE-859 w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, scenariuszy oraz analizę probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 9.2 oraz 9.3 AE wnioskodawcy. W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki uzyskane z modelu wnioskodawcy z uwagi na przeprowadzoną aktualizację danych wejściowych.

5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

CUA

W ramach deterministycznej AW przeprowadzono analizę jednokierunkową obejmującą 244 parametrów oraz analizę scenariuszy obejmującą 21 wariantów. W analizie jednokierunkowej wartości minimalne i maksymalne testowanych parametrów przyjęto na poziomie granic 95% CI, zaś w przypadku braku adekwatnych danych, przyjęto $\pm 20\%$ wartości uwzględnionych w analizie podstawowej.

Przeprowadzona deterministyczna AW wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, [REDACTED]. Zakres zmienności wyników analizy wyniósł od ok. -25% do +53% w wariancie bez RSS [REDACTED]. Współczynniki

⁸ 244 821 zł

ICUR mieściły się w zakresie od 330 845 zł/QALY do 672 063 zł/QALY w wariancie bez RSS

CMA

W ramach deterministycznej AW przeprowadzono analizę 18 scenariuszy.

Przeprowadzona deterministyczna AW wskazuje na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej, . Zakres zmienności wyników analizy wyniósł od ok. -3% do +10% w wariancie bez RSS Koszty inkrementalne mieściły się w zakresie od 225 325 zł do 253 589 zł w wariancie bez RSS

Największy wpływ na wzrost kosztów inkrementalnych w wariancie z RSS miało przyjęcie alternatywnych krzywych czasu trwania leczenia. Przyjęte krzywe ToT charakteryzowały się dłuższym „ogonem” od podstawowego modelu uogólnionego gamma, przez co koszty pembrolizumabu naliczane po drugim roku leczenia (tj. w okresie, kiedy nie są już ponoszone koszty niwolumabu) są wyższe niż w analizie podstawowej. Wartość minimalną uzyskano przy przyjęciu schematu niwolumabu stosowanego co 2 tyg. (z FOLFOX) u 100% leczonych.

5.2.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). Przedstawiona analiza uwzględnia aktualną wartość progę. W perspektywie płatnika publicznego prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo względem CHT wynosi ok. 4% w przypadku braku uwzględnienia RSS oraz w przypadku uwzględnienia RSS, uzyskane uśrednione współczynniki ICUR wynoszą 460 550 (95% CI: 190 663; 728 210)⁹ zł/QALY w wariancie bez RSS oraz

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komparatory uwzględnione w analizie były właściwe na dzień złożenia wniosku, należy przy tym zaznaczyć, że w ramach ocenianego wskazania w styczniu 2026 r. objęty refundacją został produkt leczniczy Tevimbra (tiselimuzumab). Ponadto, pod koniec ubiegłego roku przedmiotem oceny Agencji był inny potencjalny komparator tj. produkt leczniczy Vyloy (zolbetuksymab), który otrzymał pozytywne warunkowe stanowisko Rady

⁹ Wartości uzyskane z modelu wnioskodawcy, arkusz „Simulations”.

¹⁰ Wartości uzyskane z modelu wnioskodawcy, arkusz „Simulations”.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Przejrzystości oraz stanowisko negatywne Prezesa Agencji. W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy. Przyjęto model CMA zakładając brak IS różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy PEM+CHT względem TIS+CHT oraz ZOLB+CHT.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania względem CHT wybrano CUA, zaś dla porównania NIVO+CHT CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności, w ramach AW testowano krótsze horyzonty czasowe analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy uzyskane na podstawie badania KEYNOTE-859 dostosowane do norm polskich. [redacted] W ramach AW testowano alternatywne zestawy użyteczności, w tym użyteczności stanów oparte o europejski zestaw norm użyteczności, [redacted]
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzona AW dla CUA obejmowała analizę deterministyczną (analiza jednokierunkowa, scenariuszy) oraz analizę probabilistyczną, zaś dla CMA obejmowała analizę deterministyczną – wyłącznie analizę scenariuszy.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Dostarczony przez wnioskodawcę model przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model, PSM) stanowi podejście standardowe w ocenianym problemie decyzyjnym. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu, zaś zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. Zastosowane techniki analityczne tj. CUA względem CHT oraz CMA względem NIVO+CHT stanowią właściwe podejście, należy przy tym zaznaczyć, że wnioskowanie o braku różnic względem NIVO+CHT zostało oparte o NMA, co wiąże się z ograniczeniami (szczegóły: rozdz. 4.1.1.3 AWA). W zakresie CMA przyjęto tożsame założenia w zakresie modelowania w ramieniu interwencji i komparatora, zatem wszystkie koszty niezwiązane z leczeniem pierwszej linii są nieróżniące między NIVO+CHT i PEM+CHT.

Wnioskodawca przeprowadził obszerną analizę wrażliwości, wskazującą na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej w przypadku analizy deterministycznej oraz scenariuszy, [redacted]

Wśród zidentyfikowanych głównych ograniczeń danych wejściowych należy wskazać:

- brak danych długoterminowych dot. efektywności oraz bezpieczeństwa wybiegających poza okres 5-letni. W wyniku powyższego konieczna była ich ekstrapolacja w ocenianym dożywnym horyzoncie czasowym. W analizie podstawowej uwzględniono modele parametryczne o najlepszym dopasowaniu, należy przy tym zaznaczyć, że wyniki analizy CUA były szczególnie wrażliwe na przyjęcie alternatywnych krzywych OS.
- niepewność czy efekt PEM+CHT będzie się utrzymywał w czasie. W analizie podstawowej uwzględniono brak utraty efektu w czasie, z uwagi na brak przesłanek do jego występowania. Należy zaznaczyć, że w rekomendacji NICE 2024 wskazano, iż zasadnym jest przyjęcie utraty skuteczności leczenia pembrolizumabem w czasie po zakończeniu leczenia PEM+CHT – model zakładał maksymalny czas trwania leczenia pembrolizumabem wynoszący 35 cykli na podstawie badania KEYNOTE-859. W niniejszej analizie podstawowej założono stosowanie pembrolizumabu oraz chemioterapii bez ograniczenia czasowego z uwagi na brak ograniczenia czasu leczenia w PL. Wpływ utraty skuteczności w czasie testowano natomiast w ramach AW, gdzie w wariancie z RSS ICUR wyniósł
- niepewność dotyczącą dawkowania PEM oraz CHT. W modelu konserwatywnie założono stosowanie pembrolizumabu oraz chemioterapii bez ograniczenia czasowego. W przypadku niwolumabu zgodnie z kryteriami czasu trwania leczenia w PL B.58, krzywą ToT dla niwolumabu ucięto po dwóch latach leczenia. W ramach AW testowano stosowanie chemioterapii przez okres maksymalnie 6 cykli, Nie testowano zaś wpływu ograniczenia leczenia pembrolizumabem do 35 cykli (ok. 2 lata) na wyniki analizy.
- niepewność dotyczącą użyteczności stanu zdrowia. Użyteczność stanu zdrowia przed progresją i po progresji u pacjentów w modelu w populacji łącznej (średni wiek wejściowy chorych 60,1 lat) wynosiła odpowiednio w scenariuszu analizy podstawowej, który uwzględniał wartości z badania KEYNOTE-859 oraz normy polskie. Jednocześnie, biorąc pod uwagę, że wartość użyteczności zgodnie z Golicki 2021 w populacji ogólnej Polski (ważona rozkładem płci w modelowanej kohorcie) dla przedziału 55–64 lat oraz 65–74 lat wynosi odpowiednio 0,903 oraz 0,855, wartości uwzględnione w wariancie podstawowym W uzupełnieniu (s. 39) wnioskodawca wskazał, że przyjęte użyteczności bazowe odnoszą się do 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. Zastosowana korekta zabezpieczała przed naliczaniem nierealistycznie zawyżonych użyteczności w najstarszych grupach wiekowych. Dodatkowo w ramach AW testowano alternatywne zestawy użyteczności, w tym użyteczności stanów oparte o europejski zestaw norm użyteczności,

W zakresie danych kosztowych, wnioskodawca zadeklarował wykorzystanie najlepszych dostępnych danych, odpowiadających rzeczywistym kosztom ponoszonym przez płatnika publicznego. W toku weryfikacji, uzyskano jednak dane dotyczące . W związku z powyższym analitycy przeprowadzili obliczenia własne. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA.

Odnotowano również rozbieżność w zakresie udziałów procentowych schematów chemioterapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej względem uwzględnionych w modelu opartych o badania kliniczne. Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, dr Wiesław Bał wskazał, że w Polsce w ocenianym wskazaniu obecnie 70% pacjentów otrzymuje FOLFOX, 20% CAPOX oraz 10% inne schematy chemioterapii. W uwzględnionym przez wnioskodawcę modelu w ramieniu PEM oraz CHT schemat FOLFOX nie został uwzględniony, uwzględniono wyłącznie schematy CAPOX (86%) oraz FP (14%), zaś w ramieniu NIVO+CHT uwzględniono FOLFOX (51%) oraz CAPOX (49%). Należy przy tym zaznaczyć, że w zakresie porównania PEM+CHT vs CHT uwzględnienie schematu FOLFOX nie wpłynęłoby istotnie na wyniki analizy z uwagi na występowanie chemioterapii o tych samych udziałach w obu ramionach.

Komparatory uwzględnione w analizie wnioskodawcy były właściwe na dzień złożenia wniosku, należy przy tym zaznaczyć, że w ramach ocenianego wskazania w styczniu 2026 r. objęty refundacją został produkt leczniczy

Tevimbra (tislelizumab) oraz pod koniec ubiegłego roku ocenie Agencji podlegał inny potencjalny komparator tj. produkt leczniczy Vyloy (zolbetuksymab). W związku z powyższym przeprowadzono obliczenia własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy uwzględniając dodatkowy refundowany komparator oraz produkt leczniczy, który może potencjalnie zostać objęty refundacją w ocenianym wskazaniu. Przyjęto model CMA zakładając brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy PEM+CHT względem TIS+CHT oraz ZOLB+CHT.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Natomiast z uwagi na uzyskanie informacji [REDAKTOWANE], objęcie refundacją dodatkowego komparatora tj. produktu leczniczego Tevimbra oraz ocenę Agencji dla produktu leczniczego Vyloy stanowiącego potencjalny komparator w przypadku objęcia go refundacją Analitycy przeprowadzili dodatkowe obliczenia własne. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 28. Opis scenariuszy analizy Agencji – PEM+CHT vs NIVO+CHT (CMA)

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1	38,2573	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE] dla produktu leczniczego Opdivo (10 mg/ml, 1 fiol.po 4 ml oraz 10 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml) refundowanego w ramach PL B.58

Tabela 29. Wyniki scenariuszowej analizy – PEM+CHT vs NIVO+CHT, wyniki CMA oraz ceny progowe*, wariant z RSS (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	ΔKoszt [zł]	Progowa CZN [zł]	Progowa CHB [zł]
BC wnioskodawcy	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* Dla których koszt wnioskowanej technologii jest równy kosztowi komparatora.

Tabela 30. Wyniki analizy dodatkowej – porównanie PEM+CHT vs TIS+CHT oraz PEM+CHT vs ZOLB+CHT – wyniki CMA oraz ceny progowe*, wariant z RSS (oszacowania Agencji)

Porównanie	ΔKoszt [zł]	Progowa CZN [zł]	Progowa CHB [zł]	Komentarz
PEM+CHT vs TIS+CHT	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	W modelu zaimplementowano następujące założenia: - Koszt produktu leczniczego Tevimbra [REDAKTOWANE]. - Dawkowanie w oparciu o zapisy PL B.58, przyjęto założenie tożsame jak w ramieniu PEM+CHT tj. 100% pacjentów stosuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. Leczenie maksymalnie przez 24 miesiące. - CHT w oparciu o zapisy PL, przyjęto tożsame udziały jak w ramieniu PEM+CHT. Pozostałe założenia pozostawiono bez zmian.
PEM+CHT vs ZOLB+CHT	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	W modelu zaimplementowano następujące założenia: - Koszt produktu leczniczego Vyloy [REDAKTOWANE]. - Powierzchnia ciała (BSA) w oparciu o dane z AWA Vyloy [REDAKTOWANE]. - Dawkowanie w oparciu o zapisy projektu PL w AWA Vyloy. Dla uproszczenia przyjęto, u 100% pacjentów będzie stosowana dawka 400 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym co 2 tygodnie zaczynając 2 tygodnie po podaniu pojedynczej dawki nasycającej 800 mg/m² pc. w skojarzeniu ze schematem FOLFOX. Leczenie stosowane bez ograniczenia czasowego. Pozostałe założenia pozostawiono bez zmian.

* Dla których koszt wnioskowanej technologii jest równy kosztowi komparatora.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią (CHT) zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w ramach schematu FP¹¹ lub CAPOX¹² w I linii leczenia dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (GC/GEJ) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przelykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Założono, że wyniki z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (od 1 lipca 2026 r. do 30 czerwca 2029 r.)¹³.

Struktura modelu

W analizie porównano scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu. Pacjenci leczeni są CHT zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny lub niwolumabem w skojarzeniu z CHT w ramach PL B.58., gdy ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi CPS ≥ 5 .

W scenariuszu nowym, obok CHT i NIVO + CHT założono finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią ze środków publicznych dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica między tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Przeprowadzono jednokierunkową (scenariuszową) analizę wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z HER2-ujemnym, zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem żołądka (GC) połączenia żołądkowo-przelykowego (GEJC) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS ≥ 1 , zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane statystyczne, epidemiologiczne oraz dane literaturowe.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

¹¹ skojarzenie 5-fluorouracylu i cisplatyny;

¹² skojarzenie kapecytyny i oksaliplatyny

¹³ analizę w 3-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w ramach odpowiedzi na pismo DWOK.423.1.1.2025.2.KG ws. niespełnienia wymagań minimalnych

Tabela 31. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Parametr	Odsetek	Liczba pacjentów z GC/GEJC			Źródło	
		I rok	II rok	III rok		
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka i połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16)	-	4 916			Dane KRN za 2022 r.	
Stadium zaawansowania I-II	17,1%	839			Dane MPZ – Więckowska 2015	
Stadium zaawansowania III	28,3%	1 393				
Stadium zaawansowano IV	54,6%	2 684 (A)				
Progresja ze stopnia I-II do stopnia III	33%	277			Opinia ekspercka w ramach rekomendacji NICE TA 997	
Liczba pacjentów z rakiem nieoperacyjnym wśród pacjentów w stadium III	57,99%	967 (B)			Cancer Research UK (2013-2021)	
Pacjenci w stadium III oraz w stadium IV	-	3 651 (C)			(A + B)	
Pacjenci z gruczolakorakiem	92,5% (D)	3 377 (E)			Średnia z danych literaturowych (CADTH 2024, Cellini 2014, Ajani 2017, Milano 2019); (C x D)	
Pacjenci otrzymujących I linię leczenia systemowego	64,8% (F)	2 819 (G)			Średnia z danych literaturowych (Le 2020, Luna 2024, Zhang 2025); (E x F)	
Pacjenci bez nadekspresji białka HER2	82,0% (H)	1 795 (I)			Chua 2012; (G x H)	
Liczba pacjentów z ECOG 0-1	81,3% (J)	1 459 (K)			Le 2020; (I x J)	
Liczba nowych pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS≥1	80,1% (L)	1 169 (M)			Średnia z KEYNOTE-859 oraz CheckMate 649;	(K x L)
w tym: subpopulacja CPS ≥1 i <5	32,0% (N)	374				(M x N)
w tym: subpopulacja CPS ≥5	68,0% (O)	795				(M x O)

Skróty: GC – rak żołądka; GEJC – rak połączenia żołądkowo-przełykowego; MPZ – mapy potrzeb zdrowotnych; CPS – łączny wskaźnik pozytywny ekspresji PD-L1; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1;

W analizie wrażliwości uwzględniono również scenariusze spadku oraz wzrostu zachorowalności na raka żołądka, oparte odpowiednio na danych KRN z lat 1999–2019 oraz wskaźnikach zachorowalności raportowanych za 2022 r. i prognozach demograficznych GUS na lata 2023–2060.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono, że w populacji z CPS $\geq$ 1 i $<$ 5 pacjenci leczeni są wyłącznie CHT, a w przypadku populacji z CPS $\geq$ 5 - chemioterapią oraz skojarzeniem NIVO i CHT. Udział niwolumabu w populacji pacjentów z CPS $\geq$ 5 określono na podstawie danych NFZ dotyczących liczby chorych leczonych niwolumabem w ramach programu lekowego B.58 z rozpoznaniem ICD-10: C16¹⁴, odniesionych do oszacowanej liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia w analizowanym wskazaniu.

W scenariuszu nowym, w populacji pacjentów z CPS $\geq$ 1 i $<$ 5 udziały rynkowe PEM określono w oparciu o prognozę tempa penetracji rynku obserwowaną dla NIVO w 3. i 4. roku jego refundacji w ramach PL B.58. W przypadku populacji z CPS $\geq$ 5 założono, że PEM przejmie [] udziałów NIVO odpowiednio w I. i II. oraz III. roku refundacji z uwagi na jego porównywalną skuteczność oraz koszty względem NIVO.

Udziały rynkowe PEM w populacji łącznej CPS $\geq$ 1 określono poprzez agregację udziałów oszacowanych odrębnie dla populacji CPS $\geq$ 1 i $<$ 5 oraz CPS $\geq$ 5, z uwzględnieniem struktury populacji docelowej według kategorii CPS (odpowiednio 32% oraz 68% populacji łącznej), określonej na podstawie badań KEYNOTE-859 oraz CheckMate 649.

¹⁴ dane pochodziły od początku refundacji do końca 2024 r.

Tabela 32 Udziały w rynku dla poszczególnych terapii

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Populacja z CPS ≥ 1 i < 5						
PEM + CHT	0%	0%	0%			
NIVO + CHT	0%	0%	0%			
CHT	100%	100%	100%			
suma	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Populacja z CPS ≥ 5						
PEM + CHT	0%	0%	0%			
NIVO + CHT	79%	83%	84%			
CHT	21%	17%	16%			
suma	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Populacja z CPS ≥ 1						
PEM + CHT	0%	0%	0%			
NIVO + CHT	54%	56%	57%			
CHT	46%	44%	43%			
suma	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Skróty: PEM – pembrolizumab; NIVO – niwolumab, CHT - chemioterapia; CPS - łączny wskaźnik pozytywny ekspresji PD-L1; PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci komórki 1;

W ramach analizy testowano również wariant minimalny i maksymalny liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia pembrolizumabem wykorzystując alternatywne wartości przejęcia udziałów przez PEM w populacji CPS ≥ 1 i < 5 oraz CPS ≥ 5 , tj. $\pm 20\%$ oszacowania podstawowego.

W modelu założono miesięczne równomierne włączanie pacjentów w skali roku.

Liczbę pacjentów kontynuujących leczenie w roku 2 oraz w roku 3 wyznaczono na podstawie krzywych czasu trwania leczenia (ToT).

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące parametry kosztowe:

- koszt leków (PEM + CHT, NIVO + CHT, CHT);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania w okresie leczenia;
- koszty monitorowania po zakończeniu leczenia (koszty w stanach przed progresją oraz po progresji choroby);
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty dalszego leczenia po wystąpieniu progresji choroby;
- koszty opieki terminalnej.

W analizie podstawowej przyjęto następujący rozkład leczenia:

- PEM podawany w dawce 200 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z FP (14,6% pacjentów) lub CAPOX (85,4% pacjentów);
- NIVO podawany w dawce 240 mg co 2 tygodnie w skojarzeniu z FOLFOX (51% pacjentów) lub NIVO podawany w dawce 360 mg co trzy tygodnie w skojarzeniu z CAPOX (49% pacjentów);
- CHT podawana w schemacie FP (14,4% pacjentów) lub CAPOX (85,6% pacjentów).

Bezpośrednie koszty medyczne zostały oparte na modelowaniu ekonomicznym, szerzej opisanym w rozdz. 7 AE Wnioskodawcy oraz w rozdz. 7 AWB Wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji.

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)	III rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 169*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana***	9 550**		
Pacjenci [^] stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym z CPS ≥1			

* w tym 374 pacjentów z CPS ≥1 i <5 oraz 795 pacjentów z CPS ≥5;

** w tym 165 pacjentów leczonych PEM w ramach PL B.58. w 2024 r.;

*** w ramach PL B.4.; B.6.; B.9.FM.; B.10.; B.52.; B.58.; B.59.; B.148.; B.159.;

[^] pacjenci rozpoczynający leczenie w ramach PL;

^{^^} wnioskodawca oszacował również liczbę pacjentów kontynuujących leczenie wnioskowaną technologią, w wariancie podstawowym: chorych; minimalnym: chorych; maksymalnym: chorych;

^{^^^} wnioskodawca oszacował również liczbę pacjentów kontynuujących leczenie wnioskowaną technologią, w wariancie podstawowym: chorych; minimalnym: chorych; maksymalnym: chorych;

Oszacowano, że spośród wszystkich pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym w wariancie podstawowym liczba nowo włączonych pacjentów z CPS ≥1 i <5 oraz CPS ≥5 wynosić będzie odpowiednio

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją terapii Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią w ramach wnioskowanego wskazania w populacji pacjentów z CPS ≥1 nastąpi wydatków płatnika o ok. PLN, ok. PLN i ok. PLN odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 73 mln PLN, ok. 148 mln PLN i ok. 179 mln PLN odpowiednio w I., II. i III. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet dla populacji z CPS ≥1: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty Keytruda	0	0	0			
Koszty pozostałe*	118,06	215,60	234,95			
Koszty sumaryczne	118,06	215,60	234,95			
Scenariusz nowy						
Koszty Keytruda						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty Keytruda						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne	72,98	148,35	178,63			

* koszty pozostałe obejmują koszt komparatorów (NIVO, CHT), podania leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, drugiej linii leczenia, opieki terminalnej; koszty stanów PFS oraz PD;

W przypadku objęcia refundacją terapii PEM + CHT w ramach wnioskowanego wskazania w populacji pacjentów z CPS ≥ 1 i < 5 nastąpi [] wydatków płatnika o ok. [] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 47 mln PLN, ok. 95 mln PLN i ok. 112 mln PLN odpowiednio w I., II. i III. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35 .Wyniki analizy wpływu na budżet dla podgrupy pacjentów z CPS ≥ 1 i < 5 : oszacowania wnioskodawcy [mln PLN].

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
CPS ≥ 1 i < 5						
Scenariusz istniejący						
Koszty Keytruda	0	0	0	[]	[]	[]
Koszty pozostałe*	21,49	37,26	39,72	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	21,49	37,26	39,72	[]	[]	[]
Scenariusz nowy						
Koszty Keytruda	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe*	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty inkrementalne						
Koszty Keytruda	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe*	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	47,40	94,66	112,33	[]	[]	[]

* koszty pozostałe uwzględniają koszt CHT; podania leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, drugiej linii leczenia, opieki terminalnej; koszty stanów PFS oraz PD;

W przypadku objęcia refundacją terapii PEM + CHT w ramach wnioskowanego wskazania, w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 nastąpi [] wydatków płatnika o ok. [] w I. i II. roku refundacji [] w III. roku refundacji z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 26 mln PLN, 54 mln PLN oraz 66 mln PLN odpowiednio w I., II. i III. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36 Wyniki analizy wpływu na budżet dla podgrupy pacjentów z CPS ≥ 5 : oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
CPS ≥ 5						
Scenariusz istniejący						
Koszty Keytruda	0	0	0	[]	[]	[]
Koszty pozostałe*	96,571	178,344	195,222	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	96,571	178,344	195,222	[]	[]	[]
Scenariusz nowy						
Koszty Keytruda	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty pozostałe*	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Koszty sumaryczne	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne						
Koszty Keytruda						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne	25,571	53,692	66,298			

* koszty pozostałe obejmują koszt komparatorów (NIVO, CHT), podania leków, monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, drugiej linii leczenia, opieki terminalnej; koszty stanów PFS oraz PD;

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił również warianty uwzględniające:

- minimalną liczebność populacji¹⁵, tj. [] pacjentów (nowi + kontynuujący) leczonych PEM + CHT w I., II. i III. roku refundacji;
- maksymalną liczebność populacji¹⁶, tj. [] pacjentów (nowi + kontynuujący) leczonych PEM + CHT w I., II. i III. roku refundacji;
- alternatywny schemat dawkowania pembrolizumabu w ramach skojarzenia z chemioterapią, tj. 400 mg co 6 tyg. zgodnie z ChPL Keytruda oraz projektem PL;
- wszystkich pacjentów stosujących schemat FP w ramach CHT w ramieniu PEM + CHT / CHT;
- wszystkich pacjentów stosujących schemat CAPOX w ramach CHT w ramieniu PEM + CHT / CHT;
- wszystkich pacjentów stosujących schemat FOLFOX w ramach CHT w ramieniu NIVO + CHT;
- wszystkich pacjentów stosujących schemat CAPOX w ramach CHT w ramieniu NIVO + CHT;
- spadek liczby zachorowań na GC tj. 4 820 oraz 4 798 pacjentów odpowiednio w 1. i 2. roku analizy,
- wzrost liczby zachorowań na GC, tj. 5 269 oraz 5 346 pacjentów odpowiednio w 1. i 2. roku analizy;
- min/max odsetek pacjentów z gruczolakorakiem (90% / 95%);
- min/max odsetek pacjentów otrzymujących leczenie systemowe (49,8% / 82,4%);
- min/max odsetek pacjentów z rakiem HER2-ujemnym (76,4% / 84,9%);
- min/max odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 (78,2% / 82%);
- min/max odsetek pacjentów z CPS ≥ 5 wśród pacjentów z CPS ≥ 1 (62,1% / 73,7%);
- logarytmiczny / liniowy trend wzrostu dla historycznej liczby pacjentów stosujących NIVO w ramach PL B.58.;
- alternatywną krzywą czasu leczenia (ToT) dla PEM/ NIVO – model gamma / model wykładniczy / model składany z estymatora KM i ekstrapolacji parametrycznej;
- pominięcie kosztów ponoszonych po zakończeniu leczenia 1 linii.

W przypadku przyjęcia scenariusza minimalnego / maksymalnego, wprowadzenie produktu leczniczego PEM do refundacji spowoduje [] / [] kosztów inkrementalnych względem analizy podstawowej o [] w I., II. i III. roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS.

Z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS największy wpływ na [] wydatków płatnika w I, II i III. roku refundacji ma wariant uwzględniający minimalny udział pacjentów z CPS ≥ 5 wśród pacjentów z CPS ≥ 1 , generując odpowiednio [] wydatków inkrementalnych [] względem analizy podstawowej.

¹⁵ poziom zastępowania CHT przez PEM + CHT (populacja CPS ≥ 1 do <5): [] odpowiednio w 1., 2. i 3. roku refundacji; NIVO + CHT przez PEM + CHT (populacja CPS ≥ 5): [] odpowiednio w 1., 2. i 3. roku refundacji;

¹⁶ poziom zastępowania CHT przez PEM + CHT (populacja CPS ≥ 1 do <5): [] odpowiednio w 1., 2. i 3. roku refundacji; NIVO + CHT przez PEM + CHT (populacja CPS ≥ 5): [] odpowiednio w 1., 2. i 3. roku refundacji;

W przypadku braku uwzględnienia RSS, największy wpływ na wzrost wydatków płatnika w I, II i III. roku refundacji ma wariant uwzględniający minimalny udział pacjentów z CPS ≥ 5 wśród pacjentów z CPS ≥ 1 oraz liniowa penetracja rynku chemioterapii przez immunoterapię, generując odpowiednio wzrost wydatków inkrementalnych o 18%, 15% i 13% oraz o 17%, 19% i 20% względem analizy podstawowej.

Z kolei, największy wpływ na [] wydatków płatnika w I., II. i III. roku refundacji z RSS ma wariant uwzględniający maksymalny udział pacjentów z CPS ≥ 5 wśród pacjentów z CPS ≥ 1 generując [] względem analizy podstawowej.

W przypadku braku uwzględnienia RSS, największy wpływ na spadek wydatków płatnika w I, II i III. roku refundacji ma wariant uwzględniający logarytmiczną penetrację rynku chemioterapii przez immunoterapię, generując odpowiednio spadek wydatków inkrementalnych o 17%, 20% i 20% względem analizy podstawowej.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 11.4.1. oraz 11.4.2 AWB Wnioskodawcy oraz w Tabelach nr 38-42, uwzględnionych w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w analizie podstawowej przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych KRN za rok 2022, MPZ, badań rejestracyjnych dla produktu PEM oraz NIVO, a także danych literaturowych. Prognozowana przez Wnioskodawcę łączna liczba chorych rozpoczynających leczenie lekiem Keytruda w ramach PL B.58 w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi [] pacjentów odpowiednio w I., II. oraz III. roku refundacji. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił alternatywne scenariusze spadku oraz wzrostu zachorowalności na raka żołądka (GC) opartych na danych KRN z lat 1999-2019 oraz wskaźnikach zachorowalności raportowanych za 2022 r., a także prognozach demograficznych GUS na lata 2023–2060. Wówczas liczba pacjentów leczonych PEM + CHT w ramach wnioskowanego wskazania wynosić będzie [] (wariant spadku liczebności pacjentów z GC) oraz [] (wariant wzrostu liczebności pacjentów z GC) pacjentów odpowiednio w I., II., III. roku analizy, powodując nieznaczny wpływ na wydatki NFZ względem analizy podstawowej. Ankietowana przez Agencję dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazała, na [] liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię do oszacowań wnioskodawcy przedstawionych w analizie podstawowej, wynoszącą 672 pacjentów. Niemniej, dr Wiesław Bał wskazał na [] liczbę chorych, tj. 2000-2500 chorych, którzy leczeni będą wnioskowaną technologią w przypadku objęcia jej refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z danymi NFZ (Tabela 4), 987 pacjentów w 2025 r. (data odcięcia 11.2025 r.) stosowało obrany w analizach komparator - niwolumab w ramach PL B.58. Należy zauważyć, że w ramach PL, niwolumab refundowany jest jedynie w części wnioskowanej populacji (z CPS ≥ 5) oraz we wskazaniach dot. leczenia raka przełyku i połączenia żołądkowego. Biorąc pod uwagę powyższe, szacunki eksperta są [] niż wynikałoby to z dostępnych danych NFZ oraz oszacowań Wnioskodawcy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Na prośbę analityków Agencji dot. zastrzeżeń co do wybranego przez Wnioskodawcę 2-letniego horyzontu czasowego: „(...) w przypadku leczenia niwolumabem, zgodnie z zapisami programu lekowego B.58, terapia trwa maksymalnie 24 miesiące (...) dla pembrolizumabu nie określono maksymalnego czasu stosowania, tym samym terapia może wykraczać poza przyjęty horyzont czasowy”, Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił obliczenia w 3-letnim horyzoncie czasowym.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dot. finansowania leków były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku, niemniej Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych zaktualizował ceny leków o aktualne Obwieszczenie MZ z dn. 18 grudnia 2025 r., komunikat dot. jednostkowych cen leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii i PL, a także wycen punktowych poszczególnych świadczeń. Niemniej, w ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji uwzględnili [REDAKTOWANE] (rozdz. 6.3.2).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Zgodnie z danymi NFZ, w 2024 r. Keytruda w ramach PL B.58 otrzymało 165 pacjentów w leczeniu raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego, co jest zgodnie z danymi przekazanymi przez Wnioskodawcę.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	Biorąc pod uwagę prognozowaną liczebność populacji docelowej zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku jest [REDAKTOWANE] na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania w roku 1 refundacji w wariancie [REDAKTOWANE]
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą przyjęcie alternatywnych założeń dla poszczególnych parametrów i założeń analizy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według Wnioskodawcy (rozdz. 14 AWB Wnioskodawcy):

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

- Pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkty KEYTRUDA oraz ich udział docelowy we wnioskowanym wskazaniu (...) Celem ograniczenia wpływu niepewności (...) analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentów leczonych pembrolizumabem we wnioskowanym wskazaniu.
- Ze względu na wykorzystanie w analizie wpływu na budżet oszacowań miesięcznych kosztów z równolegle wykonanej analizy ekonomicznej, przedstawione w AE KEYTRUDA 2025 ograniczenia modelu ekonomicznego wpływające na oszacowania kosztów (dotyczące rozkładu czasu leczenia pembrolizumabem), odnoszą się również do modelu wpływu na budżet.
- Zaczepnięte z modelu ekonomicznego oszacowania kosztów miesięcznych technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych odnoszą się do łącznej populacji docelowej z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 w, podczas gdy w BIA poszczególne terapie opcjonalne były zastępowane jedynie w obrębie podgrup (CHT: CPS od ≥ 1 do <5 , a NIVO+CHT: CPS ≥ 5). Zastosowane uproszczenie było związane z ograniczeniami modelu ekonomicznego, tj. brakiem wyróżnionej subpopulacji CPS od ≥ 1 do <5 oraz brakiem jednoczesnej prezentacji wyników dla populacji CPS ≥ 1 i CPS ≥ 5 . W związku z powyższym, uwzględnione w BIA koszty niwolumabu (dla populacji CPS ≥ 1) różnią się nieznacznie od użytych w analizie ekonomicznej (dla podgrupy CPS ≥ 5). [redacted] w związku z czym wskazane ograniczenie nie ma istotnego znaczenia dla oszacowań inkrementalnego wpływu na budżet.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach szacowania populacji docelowej wnioskodawca oparł się na danych KRN dla rozpoznania ICD-10: C16, bez rozróżnienia pomiędzy rakiem żołądka (GC) a rakiem połączenia żołądkowo-przelykowego (GEJ). Jednocześnie w treści wnioskowanego wskazania nie doprecyzowano klasyfikacji Siewerta dla nowotworów GEJ (CPS ≥ 1), w przeciwieństwie do obowiązujących zapisów programu lekowego B.58, w ramach których pembrolizumab jest już refundowany u pacjentów z gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego oraz ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 , zawężonych do nowotworów typu Siewert I. Brak analogicznego doprecyzowania w populacji wnioskowanej powoduje niejednoznaczność co do zasad kwalifikacji pacjentów z GEJ oraz utrudnia ocenę, w jakim zakresie populacja nowo kwalifikowana pokrywa się z populacją już objętą refundacją.

Zarówno dr Emilia Filipczyk-Cisarż, jak i dr Wiesław Bał potwierdzili, że wnioskowana populacja z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 obejmuje pacjentów spełniających kryterium CPS ≥ 10 , w tym chorych z gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego typu I wg klasyfikacji Siewerta, przy czym według opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż około 30% tej populacji może nakładać się z populacją aktualnie objętą refundacją w ramach programu lekowego B.58.

Niemniej, w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie, że [redacted]

[redacted] Jednocześnie wskazano, że część wnioskowanej populacji (pacjenci z HER2-ujemnym gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego i ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10) ma już możliwość leczenia w ramach programu B.58, przy czym [redacted]. Z uwagi na niewielką liczebność tej grupy oraz brak możliwości jej precyzyjnego wyodrębnienia, została ona pominięta w scenariuszu istniejącym analizy BIA, co, zgodnie z wyjaśnieniami wnioskodawcy, nie wpływa na wyniki inkrementalne w dominującej kosztowo subpopulacji CPS ≥ 1 do <5 , ani na wyniki całkowite analizy.

- W subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 5 jako komparatory, poza chemioterapią, uwzględniono wyłącznie produkt leczniczy Opdivo (niwolumab), jedyny refundowany lek w ocenianym wskazaniu w momencie złożenia wniosku. Nie uwzględniono pozostałych technologii ocenianych przez Agencję we wskazaniach zbliżonych do wnioskowanego, tj. Tevimbra¹⁷ oraz Vyloxy¹⁸. W uzupełnieniach wyjaśniono, że Tevimbra,

¹⁷ <https://www.bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9099-98-2025-zlc?highlight=WyJ0ZXZpbWJyYSJd>

¹⁸ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9278-178-2025-zlc>

mimo pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości, nie była ujęta w obwieszczeniu Ministra Zdrowia na moment złożenia analizy, natomiast produkt leczniczy Vyloy znajdował się na etapie oceny i nie opublikowano dla niego stanowiska Rady Przejrzystości ani rekomendacji Prezesa AOTMiT, co uzasadniało brak jego uwzględnienia w analizie.

Jednocześnie należy zauważyć, że prognozy dotyczące struktury rynku w scenariuszu nowym obarczone są niepewnością, co wynika z dynamicznie zmieniającego się otoczenia refundacyjnego oraz potencjalnego pojawiania się nowych technologii w horyzoncie analizy. Należy wskazać, że zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dn. 18 grudnia¹⁹ produkt leczniczy Tevimbra od 1 stycznia 2026 r. jest ujęty w wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego B.58. w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (cisplatyna+5-fluorouracyl lub schemat CAPOX) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ (I linia leczenia), co może mieć wpływ na kształtowanie się struktury rynku w kolejnych okresach potencjalnej refundacji pembrolizumabu.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na [REDAKTOWANE] przeprowadzono obliczenia własne.

Uwzględnienie [REDAKTOWANE] skutkuje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika w populacji łącznej z CPS ≥ 1 o [REDAKTOWANE] względem analizy podstawowej w I., II., oraz III. roku refundacji. Powyższe spowodowane jest [REDAKTOWANE] wydatków płatnika o ok. [REDAKTOWANE] w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 .

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Obliczenia własne AOTMiT z [REDAKTOWANE] – koszty inkrementalne.

Wariant	z RSS					
	Koszty w mln [PLN]					
	I rok	zmiana	II rok	zmiana	III rok	zmiana
Populacja z CPS ≥ 1						
Analiza podstawowa wnioskodawcy	[REDAKTOWANE]	-	[REDAKTOWANE]	-	[REDAKTOWANE]	-
Obliczenia własne – [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Populacja z CPS ≥ 1 i < 5						
Analiza podstawowa wnioskodawcy	[REDAKTOWANE]	-	[REDAKTOWANE]	-	[REDAKTOWANE]	-
Obliczenia własne – [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Populacja z CPS ≥ 5						
Analiza podstawowa wnioskodawcy	[REDAKTOWANE]	-	[REDAKTOWANE]	-	[REDAKTOWANE]	-
Obliczenia własne – [REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Ze względu na istotną niepewność dotyczącą przyszłej struktury rynku, w szczególności w zakresie kształtowania się udziałów poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu I linii HER2-ujemnego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego w ramach programu lekowego B.58 w przypadku objęcia refundacją pembrolizumabu,

¹⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r>

a także dostępności innych opcji terapeutycznych, tj. tislelizumabu, analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów

Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej nie zgłosiła uwag do treści programu lekowego. Natomiast, dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej wskazał, że w zapisach programu dotyczących dawkowania leków nie przewidziano rozwiązań analogicznych do tych obowiązujących dla nivolumabu, tj. „w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia pembrolizumabem”.

Część programu	Uwagi
Dawkowanie leków w programie	Brak zapisu analogicznego do nivolumabu: W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności w wyniku stosowania chemioterapii możliwe jest odstawienie leczenia cytotoksycznego i kontynuowanie leczenia <i>pembrolizumabem</i> .

Komentarz analityków Agencji: zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-859, w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności związanej z chemioterapią dopuszczalne było trwałe odstawienie leczenia cytotoksycznego oraz kontynuowanie leczenia jedynie pembrolizumabem.

Uwagi analityków Agencji

W programie lekowym B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” w części dot. leczenia raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego istnieje zapis odnoszący się do *leczenia zaawansowanego gruczolaka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego*. Spośród wymienionych opcji leczenia wymienione jest: *leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, lub z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia)*. Jednocześnie kwalifikacja pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym **gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego ograniczona została do typu I wg klasyfikacji Siewerta**.

Należy zauważyć, że w projekcie PL B.58., w którym wskazanie określono jako gruczolakorak żołądka lub **połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 , nie wskazano, których typów gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego według klasyfikacji Siewerta dotyczy to rozpoznanie**. Brak doprecyzowania może oznaczać, że pacjenci z gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego wszystkich typów wg klasyfikacji Siewerta (I-III), przy spełnieniu kryterium CPS ≥ 1 mogliby być kwalifikowani do leczenia w tej części programu, niezależnie od lokalizacji anatomicznej nowotworu. W konsekwencji może prowadzić to do nakładania się populacji pacjentów pomiędzy poszczególnymi częściami PL oraz niejednoznacznej kwalifikacji pacjentów, w szczególności chorych z GEJC z typu I wg Siewerta.

W odniesieniu do stanowisk ekspertów klinicznych należy wskazać, że zarówno dr Emilia Filipczyk-Cisarż, jak i dr Wiesław Bal potwierdzili, iż wnioskowana populacja pacjentów z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 obejmuje również chorych spełniających kryterium CPS ≥ 10 . Jednocześnie eksperci różnie oceniają znaczenie kliniczne klasyfikacji Siewerta w praktyce. Zgodnie z opinią dr Filipczyk-Cisarż *GEJC typ I i II należy leczyć zgodnie z zasadami raka przełyku, a typ III zgodnie z zasadami leczenia raka żołądka*, natomiast według dr Bala rozróżnienie to *ma drugorzędne znaczenie, bowiem typ II i III to tak de facto raki żołądka (wpustu) i – jak sądzę – są kodowane jako C16*. Wobec powyższego, zasadnym wydaje się uszczegółowienie kryteriów klasyfikacji pacjentów w ramach wnioskowanego wskazania.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Keytruda (Pembrolizumab) we wskazaniu leczenia pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.01.2025 przy zastosowaniu słowa kluczowego pembrolizumab (Keytruda). W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym pozytywne warunkowe lub z ograniczeniem do określonej populacji, np. PD-L1 CPS ≥ 10): CADTH 2024, HAS 2024, NICE 2024, oraz SMC 2024 oraz 1 rekomendację negatywną: NCPE 2025 ze względu na niesatysfakcjonującą koszt-efektywność przy aktualnych warunkach cenowych.

Większość agencji (CADTH, NICE, SMC) wydała pozytywne rekomendacje, jednak mają one charakter warunkowy, uzależniony od spełnienia kryteriów koszt-efektywności. NICE i SMC rekomendują pembrolizumab dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 , wskazując na poprawę całkowitego przeżycia i czasu do progresji przy akceptowalnej efektywności kosztowej względem alternatyw, w szczególności niwolumabu. Francuski HAS ograniczył pozytywną rekomendację wyłącznie do pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10), uznając w tej populacji istotną korzyść kliniczną. W Niemczech IQWiG wskazał na nieskwantyfikowaną dodatkową korzyść kliniczną, opartą głównie na poprawie całkowitego przeżycia, jednak z uwagi na brak odpowiednich danych dotyczących jakości życia, chorobowości i bezpieczeństwa nie było możliwe całościowe określenie skali korzyści. Z kolei irlandzkie NCPE wydało negatywną rekomendację, wskazując, że pembrolizumab nie jest opłacalny kosztowo w porównaniu z dostępnymi terapiami, o ile nie nastąpi istotna poprawa efektywności kosztowej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CADTH 2024	Leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego	Rekomendacja: pozytywna warunkowa* Uzasadnienie: Dowody pochodzące z jednego badania klinicznego wykazały, że u pacjentów leczonych lekiem Keytruda, stosowanym w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie, uzyskano poprawę przeżycia oraz możliwość opóźnienia progresji choroby nowotworowej. Keytruda odpowiada na potrzeby pacjentów w zakresie opóźniania progresji choroby i wydłużania przeżycia oraz jest mało prawdopodobne, aby pogarszała jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). Na podstawie oceny dowodów farmakoekonomicznych Keytruda nie stanowi opłacalnej kosztowo opcji dla systemu ochrony zdrowia przy cenie z publicznego cennika. Komitet uznał, że brak jest wystarczających dowodów uzasadniających wyższy koszt stosowania Keytrudy w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią.
HAS 2024**	Leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego	Rekomendacja: pozytywna dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10 Uzasadnienie: Komitet uznaje, że korzyść kliniczna produktu leczniczego KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml jest: • znaczna w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
	przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 10	żołądkowo-przełykowego, HER2-ujemnym, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10; - niewystarczająca do uzasadnienia finansowania ze środków publicznych w sytuacjach innych niż te objęte decyzją o refundacji. Komitet wydaje - pozytywną opinię dotyczącą włączenia produktu KEYTRUDA (pembrolizumab) 25 mg/ml do wykazu leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym, dopuszczonych do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego, nieresekcyjnego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, HER2-ujemnego, u dorosłych pacjentów, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 10, w dawkach zgodnych z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (MA) - negatywną opinię w odniesieniu do pozostałych sytuacji innych niż te objęte refundacją.
NICE 2024	Leczenie u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym, miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, HER2-ujemnym, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 z wynikiem CPS ≥ 1 .	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: Dowody z badań klinicznych wskazują, że pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową wydłuża czas do progresji choroby oraz całkowity czas przeżycia w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową u pacjentów, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1. Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową nie był bezpośrednio porównywany w badaniu klinicznym z niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową. Pośrednie porównanie sugeruje, że skuteczność pembrolizumabu jest prawdopodobnie porównywalna ze skutecznością niwolumabu u pacjentów, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 5. Biorąc pod uwagę ciężkość choroby oraz jej wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne oszacowania koszt-efektywności pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w porównaniu z samą chemioterapią dwulekową mieszczą się w zakresie uznawanym przez NICE za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. Koszty terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową są zbliżone do kosztów terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową. W związku z tym pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową jest rekomendowany. Pembrolizumab jest zalecany wyłącznie pod warunkiem, że firma zapewni jego dostępność zgodnie z obowiązującym porozumieniem handlowym.
SMC 2024	Leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .	Rekomendacja: pozytywna Uzasadnienie: W badaniu fazy III dodanie pembrolizumabu do schematu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie i platynie wiązało się ze znaczącą poprawą całkowitego przeżycia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, HER2-ujemnym, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 z CPS ≥ 1. To zalecenie obowiązuje wyłącznie w kontekście zatwierdzonych w ramach NHS Scotland porozumień Patient Access Scheme (PAS), które zapewniają efektywność kosztową będącą podstawą decyzji, lub w przypadku cen PAS/cennikowych równoważnych lub niższych. To zalecenie zastępuje wcześniejsze zalecenia zawarte w SMC2420 odnoszące się wyłącznie do pacjentów z HER2-ujemnym gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego wykazującym ekspresję PD-L1.
IQWiG 2024	Leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .	<u>Nieskwantyfikowana dodatkowa korzyść kliniczna</u> IQWiG wskazał, iż istnieje wskazanie na dodatkową korzyść pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią, która nie może być skwantyfikowana, u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieresekcyjnym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, HER2-ujemnym, u których nowotwory wykazują ekspresję PD-L1 (CPS ≥ 1), w leczeniu pierwszej linii. IQWiG wskazał, że istnieje przesłanka o istotnej dodatkowej korzyści w zakresie całkowitego przeżycia (OS) dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z samą chemioterapią. Jednocześnie dane dotyczące zachorowalności, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz bezpieczeństwa uznano za nieodpowiednie do oceny, co uniemożliwiło całościową kwantyfikację efektu. W konsekwencji IQWiG uznał, że istnieje jedynie wskazanie na nieskwantyfikowaną dodatkową korzyść kliniczną pembrolizumabu w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NCPE 2025	Leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolaka żołądka lub gruczolaka połączenia żołądkowo-przłykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .	Rekomendacja: negatywna Uzasadnienie: NCPE zaleca, aby pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i platynie nie był rozpatrywany do refundacji dla tego wskazania, chyba że efektywność kosztowa może zostać poprawiona w porównaniu z istniejącymi terapiami.

* Kanadyjski CADTH wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem spełnienia określonych warunków, opisanych w APD Wnioskodawcy na str. 85-86.

** Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

Skróty: CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), CPS – Combined Positive Score, HER2 – receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2), HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life), IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórki 1 (ang. Programmed Death-Ligand 1), SMC – Scottish Medicines Consortium.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka *
Austria	Tak	Tak		
Belgia	Tak	Tak		
Bułgaria	Tak	Tak		
Chorwacja	Tak	Tak		
Cypr	Tak	Nie		
Czechy	Tak	Nie		
Dania	Tak	Tak		
Estonia	Tak	Nie		
Finlandia	Tak	Tak		
Francja	Tak	Tak		
Grecja	Tak	Tak		
Hiszpania	Tak	Tak		
Holandia	Tak	Nie		
Irlandia	Tak	Nie		
Islandia	Tak	Nie		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Nie		
Luksemburg	Tak	Tak		
Łotwa	Tak	Nie		
Malta	Tak	Tak		
Niemcy	Tak	Tak		
Norwegia	Tak	Nie		
Portugalia	Tak	Tak		
Rumunia	Tak	Nie		
Słowacja	Tak	Nie		
Słowenia	Tak	Tak		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Tak		
Węgry	Tak	Nie		
Włochy	Tak	Tak		

* w odniesieniu do wskazanych informacji na temat zastosowanych/zawartych instrumentów/umów podziału ryzyka, przez użycie litery „N” należy rozumieć, że instrumenty/umowy podziału ryzyka dla danego leku nie zostały zastosowane/zawarte w danym państwie członkowskim lub sam fakt zastosowania takiego instrumentu jest poufny i nie może zostać ujawniony.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę pembrolizumab (Keytruda) jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 3 krajach finansowanie Keytruda jest [redacted]. Informacje o stosowaniu instrumentu podziału ryzyka są poufne i nie zostały ujawnione przez Wnioskodawcę. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1; Kraków 2025
Analiza kliniczna	Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1; Kraków 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1; Kraków 2025
Analiza wpływu na budżet	Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1; Kraków 2025
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienie analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 2 grudnia 2025 r. znak pisma: DWOK.423.1.1.2025.2.KG– lek Keytruda. MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. Warszawa, 23 grudnia 2025
Uzupełnienie analiz	Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1; Kraków 2025

Badania pierwotne i wtórne

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. <i>Gastric Cancer</i> . 2025 Nov;28(6):1021-1032. doi: 10.1007/s10120-025-01660-4. Epub 2025 Oct 4. PMID: 41045401; PMCID: PMC12630173.
Cai 2025	Cai T, Liang L, Zhao X, Lin C, Li D, Zheng J. Comparative efficacy and tolerability of first-line treatments for untreated, HER2-negative, advanced gastric cancer: systematic review and network meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2024; 193:104216. DOI:10.1016/j.critrevonc.2023.104216
Chao 2021	Chao J, Fuchs CS, Shitara K, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. <i>JAMA Oncol</i> 2021; 7(6):895-902. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0275
Deng 2025	Deng N, Yan Z, Wang S, Song M, Hu H. Utilization of Immune Checkpoint Inhibitors in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, Advanced Metastatic, or Unresectable Gastric Cancer Under All Combined Positive Score Grading: Evaluation of Efficacy Based on Individual Patient Data Reconstruction and Secondary Analyses. <i>Clin Ther</i> 2025; 47(2):148-157. DOI:10.1016/j.clinthera.2024.11.014
Guo 2022	Guo X, Yang B, He L, Sun Y, Song Y, Qu X. PD-1 inhibitors plus oxaliplatin or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatments for advanced gastric cancer: A network meta-analysis. <i>Front Immunol</i> 2022; 13:905651. DOI:10.3389/fimmu.2022.905651
Janjigian 2021	Janjigian YY, Shitara K, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2021; 398(10294):27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2
Janjigian 2024	Janjigian YY, Ajani JA, et. al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2024; 42(17):2012-2020. DOI:10.1200/JCO.23.01601
Mansoor 2025	Mansoor H, Gohar M, Attaria A, Karim FF, Naeem U, Khan M, Iqbal J. Evaluating comparative effectiveness of pembrolizumab-based therapy versus chemotherapy in treatment of gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clin Exp Med</i> 2025; 25(1):98. DOI:10.1007/s10238-025-01610-5

Moehler 2023	Markus Moehler et al. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. J Clin Oncol 41, 5388-5399(2023). DOI: 10.1200/JCO.23.00170
Rekord CT 2025	ClinicalTrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First-Line Monotherapy and Combination Therapy for Treatment of Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-062/KEYNOTE-062). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02494583?tab=results
Rha 2023a	Rha SY, Oh DY, Yañez P, et al. 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, et al. 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, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2020; 6(10):1571-1580. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.3370
Shitara 2022	Shitara K, Ajani JA, Moehler M. et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature 2022; 603(7903):942-948. DOI:10.1038/s41586-022-04508-4
Tabernero 2021	Tabernero J, Bang YJ, Van Cutsem E, Fuchs CS, Janjigian YY, Bhagia P, Li K, Adelberg D, Qin SK. KEYNOTE-859: a Phase III study of pembrolizumab plus chemotherapy in gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. Future Oncol 2021; 17(22):2847-2855. DOI:10.2217/fon-2021-0176
Wainberg 2022	Wainberg ZA, Shitara K. et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. J Clin Oncol 2022; 40(4 SUPPL).
Wyrwicz 2025	Wyrwicz L, Kalampoki V, Valderrama A, Ramakrishnan K, Young K. Q-TWiST analysis of pembrolizumab or placebo plus chemotherapy for patients with advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer in KEYNOTE-859. Journal of clinical oncology 2025; 43.
Zhang 2025	Zhang W, Guo K, Zheng S. Immunotherapy Combined with Chemotherapy in the First-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis Based on Specific PD-L1 CPS. Curr Oncol 2025; 32(2). DOI:10.3390/curroncol32020112
Zhang 2025a	Zhang Y, Peng W, Yang W, Zhang W, Fan Y. Efficacy and safety of programmed cell death protein-1 inhibitor for first-line therapy of advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a network meta-analysis. Front Immunol 2025; 16:1500954. DOI:10.3389/fimmu.2025.1500954
Zhao 2022	Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, Tan BKJ, Teo CB, Syn NL, Smyth EC, Soon YY, Sundar R. Low Programmed Death-Ligand 1-Expressing Subgroup Outcomes of First-Line Immune Checkpoint Inhibitors in Gastric or Esophageal Adenocarcinoma. J Clin Oncol 2022; 40(4):392-402. DOI:10.1200/JCO.21.01862

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2024	CADTH. Brand Name: Keytruda. Therapeutic Area: Gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma; https://www.cda-amc.ca/pembrolizumab-12 (dostęp 02.01.2026)
DGHO 2024	Sylvie Lorenzen, Salah-Eddin Al-Batran, Markus Borner, Ines Gockel, Thorsten Oliver Götze, Lars Grenacher, Holger Hass, Dieter Köberle, Markus Möhler, Rainer Porschen, Ron Pritzkeleit, Holger Rumpold, Marianne Sinn, Martin Stuschke, Peter Thuss-Patience. Onkopedia guidelines - Esophageal Cancer (2024). https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/esophageal-cancer/@@guideline/html/index.html (6.3.2025).
DGHO 2025	Onkopedia guidelines - Gastric Cancer. Dostęp: https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/gastric-cancer/@@guideline/html/index.html#ID0E5IBG
ESMO 2022	Lordick, F et al on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee: September 2016, last update July 2022. https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer
ESMO 2024	Lordick, F., Candia Montero, L, Castelo-Branco, L., Pentheroudakis, G., Sessa, C., Smyth, E.C. (2024) ESMO Gastric Cancer Living Guideline v1.4. https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-gastric-cancer-living-guideline . https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-gastric-cancer

G-BA 2024	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-10583/2024-06-20_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG_EN.pdf (dostęp 02.01.2025).
HAS 2024	HAS. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Adénocarcinome gastrique et de la jonction œsoga-strique. Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 20 mars 2024, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3501624/fr/keytruda-pembrolizumab-adenocarcinome-gastrique-et-de-la-jonction-oesogastrique (dostęp 02.01.2026)
IQWiG 2024	IQWiG. [A24-02] Pembrolizumab (Magenkarzinom HER2-negativ) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 02.04.2024; https://www.iqwig.de/projekte/a24-02.html (dostęp 02.01.2026).
NCCN 1.2026 GC	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer (2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
NCCN 1.2026 GEJC	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Cancer (2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
NCCN 3.2025 GEJC	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers Cancer (2025). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
NCPE 2025	NCPE. Pembrolizumab (Keytruda®). Indication: Pembrolizumab (Keytruda®) is indicated in combination with fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, for the first-line treatment of locally advanced, unresectable or metastatic HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours ex-press PD-L1 with a CPS ≥ 1 . HTA ID: 23070; https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-hta-id-23070/ (dostęp 02.01.2026)
NICE 2024	NICE. Pembrolizumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated advanced HER2-negative gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. https://www.nice.org.uk/guidance/ta997/resources (dostęp 02.01.2026).
PGBRŻ 2022	P. Richter. Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka – aktualizacja 2022. https://www.onkonet.pl/pdfs/Polski%20Konsensus%20Leczenia%20Raka%20Z%CC%87o%C5%82a%CC%A8dka%20-%202022.pdf
SMC 2024	SMC. Medicine name: pembrolizumab (Keytruda). SMC ID: SMC2660. Date advice published: 08 July 2024; https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-goja-full-smc2660/ (dostęp 02.01.2026).

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (aktualizacja 03.12.2025)
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (aktualizacja 21.11.2025)
ChPL Tevimbra	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tevimbra (aktualizacja 04.11.2025)