



**PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®)
W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU
PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO
LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH**

UZUPEŁNIENIE

Kraków, październik 2025

Odpowiedzi na uwagi do przedłożonych analiz w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce, określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (sygnatura pisma DAS.423.1.7.2025) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego Keytruda, Pembrolizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05901549325126, w ramach programu lekowego: „B.5 LECZENIE CHORYCH NA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO (ICD-10: C22.0) LUB RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”.

Uwagi AOTMiT:

I. Uwagi dotyczące aktualności analiz (§ 2 Rozporządzenia):

Uwaga 1: „Analiza ekonomiczna nie jest zgodna z uzgodnionym, aktualnym programem lekowym – zgodnie z treścią analizy: stosowanie gemcytabiny w dawce 1 000 mg na m² powierzchni ciała w dniach 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu leczenia, do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby; natomiast w uzgodnionym programie gemcytabina stosowana jest maksymalnie przez 8 cykli. Odnaleziono dodatkowo aktualniejszy, na dzień złożenia wniosku, komunikat dot. średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8794.html> (dostęp: 25.09.2025 r.)”.

Odpowiedź:

Model oraz analizy zaktualizowano w oparciu o opis proponowanego programu lekowego, modyfikując długość stosowania gemcytabiny w grupie badanej („pembrolizumab + chemioterapia”); nie modyfikowano długości stosowania gemcytabiny w ramieniu samej chemioterapii. Jednocześnie przyjęto, że wyniki obserwowane w badaniu KEYNOTE-966 (w którym dozwolono stosowanie gemcytabiny powyżej 8 cykli leczenia) będą takie same jak w przypadku stosowania gemcytabiny przez maksymalnie 8 cykli, o czym świadczą m.in. akceptacja programu w aktualnym kształcie przez Ministra Zdrowia oraz ekspertów klinicznych uczestniczących w procesie jego ustalania od strony Ministra. Dodano również scenariusz analizy wrażliwości testujący wpływ tego założenia na koszty leczenia.

Dodatkowo analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet zaktualizowano o informacje z:

- Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – uwzględniono to obowiązujące od 1 października 2025 (referencja [37] analiz);
- komunikatu DGL NFZ w sprawie średniego kosztu niektórych substancji czynnych – uwzględniono dane za lipiec 2025 roku dostępne w październiku 2025 roku (referencja [34] analiz);

- komunikatu refundacyjnego DGL NFZ – uwzględniono dane za lipiec 2025, dostępne w październiku 2025 roku (referencja [54] analiz).

Mając na uwadze najnowsze dane publikowane przez AOTMiT dodatkowo zaktualizowano koszt punktu świadczeń szpitalnych dla których nie odnaleziono umów opartych na negocjowanej cenie punktu – uwzględniono średnią cenę jednostki sprawozdawczej ryczału systemu podstawowego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej w wysokości 1,96 PLN/punkt (dodano referencję [87] do analiz).

II. W ramach analizy klinicznej (AKL)

Uwaga 1: „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera oceny wiarygodności badań (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

W przedstawionym przeglądzie systematycznym badań, zastosowano nieaktualne narzędzie oceny wiarygodności badań podczas gdy dostępna jest nowsza wersje (RoB2).”

Odpowiedź:

W wytycznych AOTMiT z 2016 roku nie sprecyzowano, czy ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego należy przeprowadzać zgodnie z najnowszymi dostępnymi wersjami narzędzia Cochrane: „Ocenę wiarygodności badań z randomizacją należy przeprowadzić zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją”.

Niemniej jednak, w odpowiedzi na uwagę Agencji, w zmodyfikowanej wersji AKL przedstawiono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla opublikowanego badania RCT KEYNOTE-966 z zastosowaniem najnowszej wersji RoB2 (AKL, rozdz. 15.10, tabela 77.). Zarówno ocena narzędziem RoB jak i RoB2 wykazała niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym badaniu. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim, tj. TOPAZ-1 z zastosowaniem narzędzia RoB2, pochodzi z referencji Precision HEOR 2023 (referencja [24]) i znajduje się w AKL w rozdziale 15.7.1.

Uwaga 2: „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie spełnia następującego kryterium: zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. W kryteriach włączenia do przeglądu wnioskodawcy uwzględniono pacjentów z rakiem dróg żółciowych ogółem natomiast zapisy uzgodnionego programu lekowego uwzględniają tylko chorych z podtypem histologicznym gruczolakoraka dróg żółciowych.”

Odpowiedź: Po złożeniu analiz, w uzgodnionym z MZ programie lekowym wprowadzono ograniczenie rozpatrywanej populacji do pacjentów z rakiem dróg żółciowych o podtypie gruczolakoraka, co stanowiło ograniczenie względem proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego, zakładającego stosowanie pembrolizumabu (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych bez względu na podtyp histologiczny.

W związku z powyższym ograniczeniem wnioskowanej populacji do pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych, w ramach odpowiedzi na pismo dotyczące minimalnych wymogów dostosowano analizy do finalnie uzgodnionego z MZ programu lekowego.

W pierwotnych wersjach analiz jako komparatory (podział ten nie został zakwestionowany przez AOTMiT w piśmie dotyczącym minimalnych wymogów) wybrano:

- stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną – jako komparator podstawowy, w subpopulacji pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych;
- stosowanie samej chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną – jako komparator dodatkowy, w subpopulacji pacjentów z rakiem o innym podtypie histologicznym niż gruczolakorak dróg żółciowych;

zatem, w sytuacji, gdy wnioskowana populacja została ograniczona do pacjentów z podtypem histologicznym gruczolakoraka (który w praktyce stanowi około 90% raków dróg żółciowych) jedynym komparatorem dla wnioskowanej interwencji został durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Należy zaznaczyć, że kryteria kwalifikacji do leczenia wnioskowaną interwencją w uzgodnionej z MZ wersji programu lekowego są analogiczne jak w przypadku terapii durwalumabem. W związku z powyższym, analizy dostosowano do opisanych zmian i uwzględniono jako komparator jedynie durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną. Samą chemioterapię gemcytabiną i cisplatyną włączono do analiz wyłącznie jako schemat dodatkowy, historyczny, ze względu na charakter źródeł danych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu raka dróg żółciowych. Szczegóły wyboru komparatora znajdują się w zmodyfikowanym APD, w rozdziale 4.

Analizę kliniczną zmodyfikowano odpowiednio (w tym populację docelową i kryteria kwalifikacji badań), tak aby odpowiadała założeniom uzgodnionego z MZ programu lekowego.

Uwaga 3: „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Odnaleziono dwa badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy:

o Wang J., Xu Y., Hong B., et al. „PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy alone as the first line treatment for advanced biliary tract cancer: a pooled analysis of KEYNOTE-966 and

TOPAZ-1 trails". *World Journal of Surgical Oncology (United Kingdom)* 23, nr 1 (2025): 228. 2034862450. <https://doi.org/10.1186/s12957-025-03877-0>.

o Whaley J.J.J.-V., Osataphan S., Ponvilawan B., Charoenngam N., i Peters M.L. „PD-L1 Expression in Biliary Tract Cancer: Comparison Across Antibody Clones and Role as a Predictor of Response to Chemoimmunotherapy: A Meta-Analysis". *JCO Precision Oncology (United States)* 9, (2025): e2400475. 2039015336. <https://doi.org/10.1200/PO-24-00475>"

Odpowiedź: Wskazane przez Agencję referencje, będące przeglądaniami systematycznymi, opisano w rozdziale 15.6, w zmodyfikowanej AKL – publikację Wang i wsp. 2025 pod nr ref. 32 i publikację Whaley i wsp. 2025 pod nr ref. 33.

Uwaga 4: „Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia w postaci diagramu został niepoprawnie przedstawiony (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

W przedstawionym diagramie procesu selekcji na etapie screeningu istnieją niezgodności dotyczące sumy badań wykluczonych i tych które przeszły do dalszego etapu w części dot. Identyfikacji badań w bazach danych i rejestrach.”

Odpowiedź: Wprowadzono odpowiednią modyfikację na diagramie PRISMA; dodatkowo na diagramie uwzględniono 4 referencje, których opisanie wskazała Agencja w niniejszym piśmie dotyczącym minimalnych wymogów.

Uwaga 5: „Charakterystyka każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej nie uwzględnia:

- opisu metodyki badania, ze wskazaniem typu hipotezy badawczej przyjętej w badaniu (NCT06282575), lub wskazania na brak takiej informacji w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit a Rozporządzenia);
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii, lub wskazania na brak takiej informacji w badaniach (NCT06282575, KEYNOTE-966) (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit c Rozporządzenia);
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane, lub wskazania na brak takiej informacji w badaniach (NCT06988592, NCT06282575) (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit e Rozporządzenia).”

Odpowiedź: Wspomniane przez Agencję badania NCT06282575 jako i NCT06988592 są badaniami będącymi w toku, nieopublikowanymi, bez wyników, opisanymi jedynie na podstawie dostępnych danych z rejestru badań klinicznych, w którym nie są standardowo podawane tak szczegółowe informacje, jak rodzaj testowanej hipotezy, sposób randomizacji czy też pełne informacje o dawkowaniu poszczególnych procedur. W pierwotnej wersji Analizy klinicznej w rozdziale poświęconym ww. badaniom w toku tj. 15.9, podano wszystkie dostępne informacje o tych badaniach. Niemniej jednak w odpowiedzi na uwagę Agencji, opisy te uzupełniono, o ile było to możliwe, lub dodano informacje o

braku danych na temat aspektów związanych z hipotezą, randomizacją czy szczegółową charakterystyką procedur którym zostali poddani pacjenci (rozd. 15.9).

W przypadku badania KEYNOTE-966 opis procedury przypisania osób badanych do technologii znajdował się w rozdziale 15.10 (dotyczącym ryzyka wystąpienia błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia RoB) – „badanie określono jako randomizowane. Randomizacja w stosunku 1:1 (ze stratyfikacją) do grupy badanej i kontrolnej, z zastosowaniem centralnego, interaktywnego systemu zapowiedzi głosowej, z zastosowaniem metody blokowej (wielkość bloku 4)”. W zmodyfikowanej wersji AKL, ocenę RoB zastąpiono na wniosek Agencji oceną RoB2.

Uwaga 6: *„Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

W analizie nie przedstawiono w postaci tabelarycznej wyników przeżycia całkowitego w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i kliniczne (str. 54, rozdział 5.1.1. AKL wnioskodawcy). Konieczna jest weryfikacja pod kątem spełnienia tego przepisu wszystkich pozostałych punktów końcowych.”

Odpowiedź: W zmodyfikowanej wersji analizy klinicznej przedstawiono w postaci tabelarycznej dane wskazane przez Agencję a ponadto zweryfikowano pod kątem prezentacji w tabelach dane dla pozostałych punktów końcowych i wprowadzono odpowiednie modyfikacje (w rozdziale 5.1.5 i 5.2.4).

III. W ramach Źródeł Informacji

Uwaga 1: *„Analizy, o których mowa w §1 nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. pkt. 2 Rozporządzenia).*

Na stronie 25. w AKL zamieszczono informację, że „w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi [...]”. Proszę o podanie danych osobowych wspomnianych ekspertów klinicznych..”

Odpowiedź: W trakcie wyszukiwania konsultowano się z jedynie z Zamawiającym, zatem w zmodyfikowanej wersji AKL przeformułowano przytoczony przez Agencję zapis.

IV. Dodatkowo:

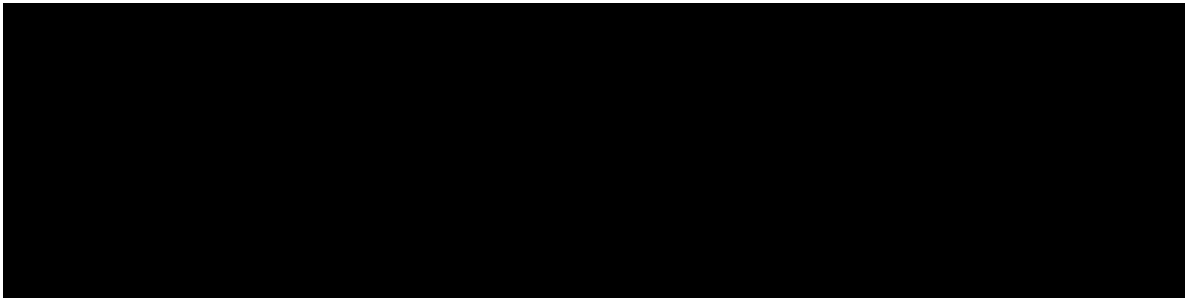
Uwaga 1: *„Dodatkowo proszę o:*

- *uwzględnienie w analizie klinicznej badań opublikowanych po dacie złożenia wniosku refundacyjnego: o Moehler M., Maderer A., Wagner D.C., et al. „First-line therapy (1L) of cisplatin/gemcitabine (CisGem) with pembrolizumab (pembro) in patients with advanced biliary tract cancer (aBTC): Open-label, single-arm phase II EORTC-1607-GITCG/ABC-09 intergroup study with translational*

research (TR)". *Annals of Oncology (Netherlands)* 36, nr Supplement 1 (2025): S124EP – S125. 2039311196. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.335>.

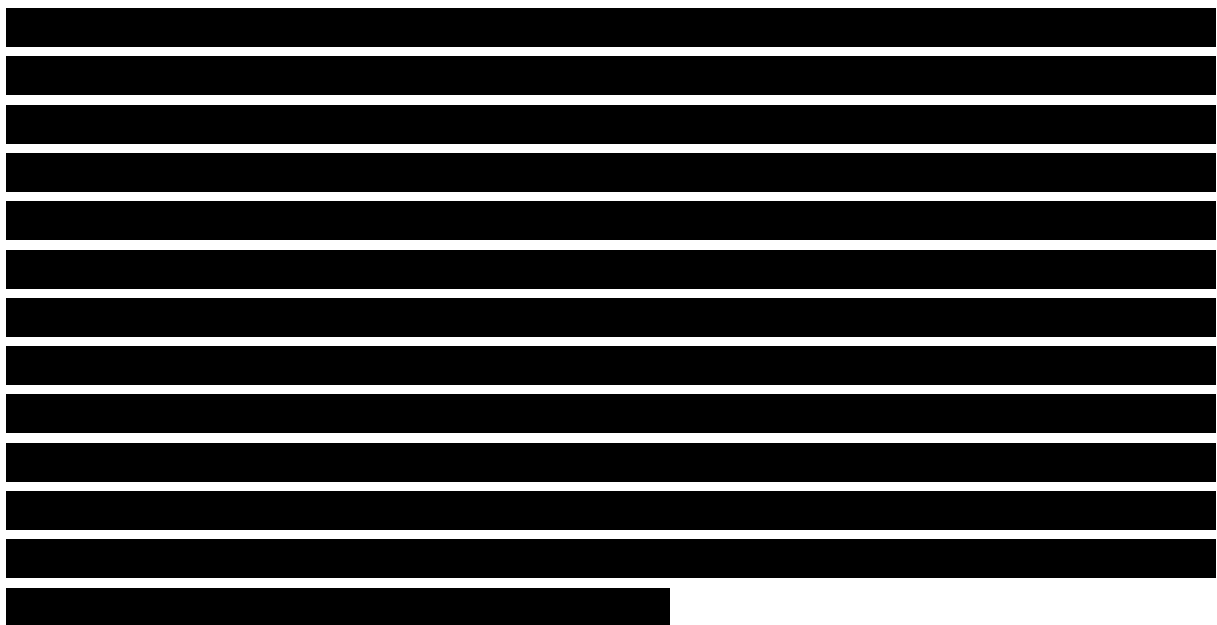
o Sasaki M., Satake T., Shibuki T., et al. „378eP Pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An initial analysis of real-world experience". *Annals of Oncology (Netherlands)* 36, nr Supplement 1 (2025): S145EP – S146. 2039311064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.393>.

- przekazanie nw. dokumentów wymienionych w AKL: .



- przekazanie dokumentu *Clinical Study Report (CSR)* dla badania *Keynote-966* niezbędnego do weryfikacji odsetków pacjentów z poszczególnymi typami histologicznymi raka dróg żółciowych.

Odpowiedź: Referencja Moehler i wsp. 2025 stanowi dodatkowy abstrakt do włączonego do AKL badania NCT03260712 i została uwzględniona i opisana w zmodyfikowanej wersji AKL jako referencja nr 18, w rozdziale 15.5. Referencja Sasaki i wsp. 2025 to badanie jednoramienne, obserwacyjne, które opisano w AKL w rozdz. 15.5 jako ref. 22.



Do analiz, jako oddzielne załączniki, dołączono referencje (w postaci dokumentów Word):



pod nr ref 23

pod ref 24.

Uwaga 2: „Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych cen przyjętych w analizach komparatorów, a także aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.”

Odpowiedź:

Analiza Problemu Decyzyjnego oraz Analiza kliniczna zostały zaktualizowane o najnowsze *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.*

W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet:

- uwzględniono aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – uwzględniono wykaz obowiązujący od 1 października 2025 (referencja [37] analiz);
- uwzględniono najnowszy komunikat DGL NFZ w sprawie średniego kosztu niektórych substancji czynnych – uwzględniono dane za lipiec 2025 roku dostępne w październiku 2025 roku (referencja [34] analiz);
- uwzględniono najnowszy komunikat refundacyjny DGL NFZ – uwzględniono dane za lipiec 2025 roku dostępne w październiku 2025 roku (referencja [54] analiz);
- zaktualizowano koszt punktu świadczeń szpitalnych dla których nie odnaleziono umów opartych na negocjowanej cenie punktu – uwzględniono średnią cenę jednostki sprawozdawczej ryczałtu systemu podstawowego zabezpieczenia świadczeń opieki zdrowotnej w wysokości 1,96 PLN/punkt (dodano referencję [87] do analiz).