



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Keytruda (pembrolizumab)**

we wskazaniu:

LECZENIE PACJENTÓW CHORYCH NA RAKA DRÓG
ŻÓŁCIOWYCH (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8,
C24.9)

Analiza weryfikacyjna

DAS.423.1.7.2025

Data ukończenia: 5 grudnia 2025 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, 1192)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, 1192)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 AstraZeneca AB.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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, 1192)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, 1192)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców AstraZeneca AB i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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, 1192)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, 1192)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, 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, 1192)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji 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, 1192).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
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)
CIS	Cisplatyna
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CrI	Przedział wiarygodności (credible interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DUR	Durwalumab
DURgc	durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną
ECOG	Skala do określania stanu ogólnego pacjenta z chorobą nowotworową (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
gc	gemcytabina + cisplatyna
GEM	Gemcytabina
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICI	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MAIC	Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji (matching-adjusted indirect comparison)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy

NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Analiza sieciowa (network meta-analysis)
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)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
PEM	Pembrolizumab
PEMgc	pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLCgc	placebo w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RDŹ	Rak dróg żółciowych
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)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, 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.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	16
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena badań	20
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	24
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
5. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	34
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	34
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	35
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2. Wyniki analizy progowej	40
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	41
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	43
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	45
6. Ocena analizy wpływu na budżet	48
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	48
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	48
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	49
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	50
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	51

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	51
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	53
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	54
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	56
10.	Źródła	58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.09.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1446.2025.17.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:
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)
Wniosek dotyczy tylko raka dróg żółciowych
-

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:

- istniejąca - 1143.0, Pembrolizumab
-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

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 (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126** w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą gemcytabinę i cisplatynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych. Dodatkowo MZ zwróciło się do Agencji z prośbą o przedstawienie stanowiska czy zawężenie kryterium kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem wyłącznie do przypadków gruczolakoraka dróg żółciowych jest w ocenie Agencji uzasadnione. Informacje na ten temat zamieszczono w rozdziale 7. niniejszej AWA.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Keytruda jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Keytruda

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol.					bezpłatnie	0
Z RSS						bezpłatnie	0

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

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych to najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Czynniki ryzyka: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), torbiele dróg żółciowych (typu I, IV i V, w tym w chorobie Carolego), kamica przewodowa (zwłaszcza wewnątrzwątrobowa, wtórna do przewlekłego zapalenia dróg żółciowych), przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, marskość wątroby, hemochromatoza, nieswoiste choroby zapalne jelit, przewlekłe zapalenie trzustki, spożywanie alkoholu i palenie papierosów, infestacja przez przywry, otyłość, cukrzyca. Podtypy w zależności od lokalizacji: wewnątrzwątrobowy, okołowęzkowy i dystalny. U większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć 5–10% [Krawczyk 2025].

Alternatywne technologie medyczne

Komparator stanowi durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (DURgc) refundowany w analogicznym wskazaniu tj. gruczolakoraku dróg żółciowych, w ramach tego samego programu lekowego co docelowo pembrolizumab i zgodnie z takimi samymi kryteriami kwalifikacji. Wybór uzasadniony, potwierdzony dodatkowo opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję oraz wytycznymi klinicznymi.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: dr n med. Wiesława Bala (konsultant wojewódzki w dz. onkologii klinicznej) i dr n med. Emilii Filipczyk-Cisarż (konsultant wojewódzka w dz. onkologii klinicznej). Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż (konsultant wojewódzka w dz. onkologii klinicznej), grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to chorzy w dobrym stanie ogólnym, natomiast grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii to pacjenci w gorszym stanie sprawności.

Według dr n. med. Wiesława Bala (konsultant wojewódzka w dz. onkologii klinicznej) problemem związanym ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia jest ograniczenie leczenia systemowego do programu lekowego.

W opinii Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS „[...] Do niedawna jedyną dostępną opcją była chemioterapia, a od roku dostępne jest połączenie immunoterapii z chemioterapią. Rozszerzenie opcji leczenia skojarzonego z kolejną immunoterapią może zapewnić wydłużenie czasu przeżycia, objawów klinicznych i poprawę jakości życia”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wnioskodawca nie odnalazł badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (PEMgc) z uwzględnionym komparatorem – terapią durwalumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (DURgc). W ramach analizy skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem (MAIC) oraz bez dopasowania.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem (MAIC)



Porównanie pośrednie bez dostosowania

W przeglądach systematycznych z metaanalizami sieciowymi pomimo zastosowania różnych metodyk porównań pośrednich, wyniki tych analiz były spójne. We wszystkich opisanych analizach wyniki wskazują, że terapia PEMgc w porównaniu z DURgc w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie OS, PFS oraz ORR. Na podstawie



Badanie rzeczywistej praktyki

W badaniu retrospektywnym Sasaki 2025 analizowano dane 36 pacjentów z zaawansowanym RDŻ leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z gc. Mediana okresu obserwacji u pacjentów wyniosła 168 dni. ORR i wskaźnik kontroli choroby wyniosły odpowiednio 30,6% i 91,7%, natomiast nie osiągnięto mediany PFS w okresie obserwacji badania. Nie raportowano zgonów związanych z leczeniem, jednak u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (100%), w tym u 72,2% o nasileniu 3-4 stopnia. Zdarzenie niepożądane o podłożu immunologicznym raportowano u 25% chorych leczonych PEMgc.

Analiza bezpieczeństwa

PEMgc vs DURgc – porównanie pośrednie



W opracowaniach wtórnych, w których uwzględniono porównanie pośrednie PEMgc z DURgc punkty końcowe w zakresie oceny bezpieczeństwa oceniano jedynie w opracowaniu przekazanym przez wnioskodawcę



Wyniki opracowania wtórnego z porównaniem pośrednim wskazują na porównywalny ogólny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu i durwalumabu stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią (gc) w rozpatrywanej populacji pacjentów.

PEMgc vs gc

Ze względu na ograniczoną dostępność danych dla porównania z wybranym komparatorem, zdecydowano się na przedstawienie w AWA dodatkowo najważniejszych wyników dla pembrolizumabu skojarzonym z chemioterapią w porównaniu bezpośrednim z chemioterapią (z placebo).

W populacji chorych z zaawansowanym lub przerzutowym RDŻ w ocenie profilu bezpieczeństwa w opracowaniu Wang 2025 nie wykazano istotnych różnic między stosowaniem PEMgc w porównaniu do gc w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń oraz działań niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia i działań oraz zdarzeń niepożądanych 3-5 stopnia nasilenia. Wyniki opracowania [redacted]. Dodatkowo w Wang 2025 przedstawiono wyniki dotyczące AEs o podłożu immunologicznym, gdzie wykazano, że stosowanie PEMgc w porównaniu z grupą kontrolną wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia AEs o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia nasilenia jak i 3-5 stopnia nasilenia. Ponadto wskazano, że leczenie PEMgc wiązało się z istotnie niższym ryzykiem zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do kontroli.

Dodatkowo w badaniu KEYNOTE-966 wskazano, że stosowanie PEMgc w porównaniu z PLCgc w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia gorączki (NNH=18), wysypki (NNH=13), świądu (NNH=19) o nasileniu st. 1-2; a także istotnie niższym ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego o 3 st. nasilenia (NT=77, $p < 0,05$).

Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena efektywności stosowania pembrolizumabu (PEM) w skojarzeniu z gemcytabiną (g) i cisplatyną (c), a następnie PEM w monoterapii w populacji dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym, miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych.

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA), w której jako komparator przyjęto schemat durwalumab (DUR) w skojarzeniu z gemcytabiną (g) i cisplatyną (c), a następnie DUR w monoterapii.

W ocenie analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji – wnioskodawca nie przedstawił randomizowanego badania klinicznego, w którym wykazano wyższą skuteczność produktu względem technologii będącej komparatorem.

Wnioskodawca zaproponował dla wnioskowanej interwencji instrument dzielenia ryzyka (RSS) w postaci:

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym wnioskodawcy interwencja jest [redacted] – oszacowany koszt różniący w horyzoncie dożywotnym wyniósł [redacted] PLN.

Oszacowana cena zbytu netto (CZN) wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w wariantcie z RSS wynosi [redacted] PLN/opak.

W ocenie analityków Agencji powyższa cena została oszacowania niewłaściwie – cena zrównująca koszt stosowania leku powinna odnosić się do dawkowania zgodnego z ChPL, tj. bez uwzględnienia parametru względnej intensywności dawki – po skorygowaniu wartości oszacowana cena zbytu netto wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi [redacted] PLN/opak.

W ramach reanalizy Agencji uwzględniono dodatkową parametryzację modelu, w tym: współczynnik RDI=100% dla wszystkich leków, koszty efektywne leku Imfinzi oraz różnice w zakresie skuteczności klinicznej. Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, uwzględniającymi wszystkie zmodyfikowane parametry, wnioskowana interwencja jest [redacted], względem komparatora. Progowa cena zbytu netto, zgodnie z oszacowaniami AOTMiT, wynosi [redacted] PLN/opak. Cena zbytu netto wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z alternatywnymi założeniami, wynosi [redacted] PLN/opak.

Stwierdzone ograniczenia danych oraz założeń, w szczególności dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, mogą mieć istotny wpływ na wnioskowanie o efektywności kosztowej analizowanej technologii. Przeprowadzona analiza podstawowa, analiza wrażliwości oraz przegląd analiz ekonomicznych wskazują na rozbieżne wnioskowanie o efektywności kosztowej ocenianej technologii.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o refundacji leku Keytruda w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną we wnioskowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED].
Założono, iż wnioskowana technologia przejmie [REDACTED].

Zgodnie z analizą Wnioskodawcy:

- wyniki w wariancie z uwzględnieniem RSS dla I roku refundacji leku Keytruda w populacji wnioskowanej wynoszą [REDACTED],
- wyniki w wariancie bez uwzględnienia RSS dla I roku refundacji leku Keytruda w populacji wnioskowanej wynoszą 14,0 mln PLN, a dla II roku 39,7 mln PLN.

Wydatki NFZ na finansowanie leku Keytruda w omawianym wskazaniu (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Szacunki dotyczące liczebności populacji i przejmowania udziałów przedstawione w AWB Wnioskodawcy są zbieżne z uzyskanymi opiniami ekspertów. Główne zidentyfikowane ograniczenie przedstawionej analizy dotyczy nieuwzględnienia realnej ceny technologii lekowej obecnie refundowanej we wnioskowanym wskazaniu, tj. durwalumabu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci nie zgłosili uwag do programu lekowego.

Jednocześnie, w związku z opinią konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. M. Krzakowskiego, MZ zwróciło się do Agencji z prośbą o przedstawienie stanowiska, czy zawężenie kryterium kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem wyłącznie do przypadków gruczolakoraka dróg żółciowych jest w ocenie Agencji uzasadnione.

W opinii eksperta klinicznego dr n med. Wiesława Bała (konsultant wojewódzki w dz. onkologii klinicznej), do którego Agencja skierowała prośbę o odpowiedź na powyższe pytanie, właściwym terminem byłby „rak dróg żółciowych”, natomiast inny ekspert - dr n med. Emilia Filipczyk-Cisarż (konsultant wojewódzka w dz. onkologii klinicznej) udzieliła odpowiedzi: „[...]”, tak, gdyż gruczolakorak występuje w ok. 92% raków przewodów żółciowych”. W ChPL dla leku Keytruda wskazanie obejmujące tę jednostkę chorobową sformułowane jest jako „rak dróg żółciowych”.

Natomiast z informacji przekazanych przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych wynika, że [REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2024, CADTH 2024 i G-Ba 2024) i jedną rekomendację negatywną (HAS 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią nad samą chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego (wyniki badania KEYNOTE-966) oraz niższy koszt pembrolizumabu w porównaniu do durwalumabu. Odnaleziono jedną rekomendację negatywną (dot. wcześniejszego dostępu do terapii), w której zwrócono uwagę na dostępność innej terapii w postaci durwalumabu oraz brak dowodów na przewagę pembrolizumabu nad durwalumabem.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. 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 inhibitory PD-1/PDL-1
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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 mikrośrodowisku guza.</p> <p>Antyangiogenne działanie lenwatinibu (inhibitor kinaz tyrozynowych TKI) w skojarzeniu z pobudzającym układ immunologiczny działaniem pembrolizumabu (anty-PD-1) wpływa na mikrośrodowisko guza, w którym większa aktywacja limfocytów T pomaga zwalczyć pierwotną i nabytą oporność na immunoterapię i może poprawić odpowiedzi guza w porównaniu z odpowiedziami na każdy produkt leczniczy stosowany w monoterapii. W badaniach nieklinicznych z zastosowaniem modeli mysich wykazano, że inhibitory PD-1 podawane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) wykazały zwiększone działanie przeciwnowotworowe w porównaniu z każdym z nich stosowanym w monoterapii.</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są pacjenci niepoddani wcześniej leczeniu systemowemu z powodu zaawansowanego raka dróg żółciowych. Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są również pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych; 2) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 3) wiek 18 lat i powyżej; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 9) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów lub przeprowadzeniu radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym); 10) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 11) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni durwalumabem albo pembrolizumabem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	11.12.2023 (we wnioskowanym wskazaniu)

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Czerniak</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</p> <p>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma)</p> <p>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</p> <p>Rak urotelialny</p> <p>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</p> <p>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</p> <p>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)</p> <p>Rak przełyku</p> <p>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer)</p> <p>Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma)</p> <p>Rak szyjki macicy</p> <p>Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)</p> <p>Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Keytruda, EMA, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

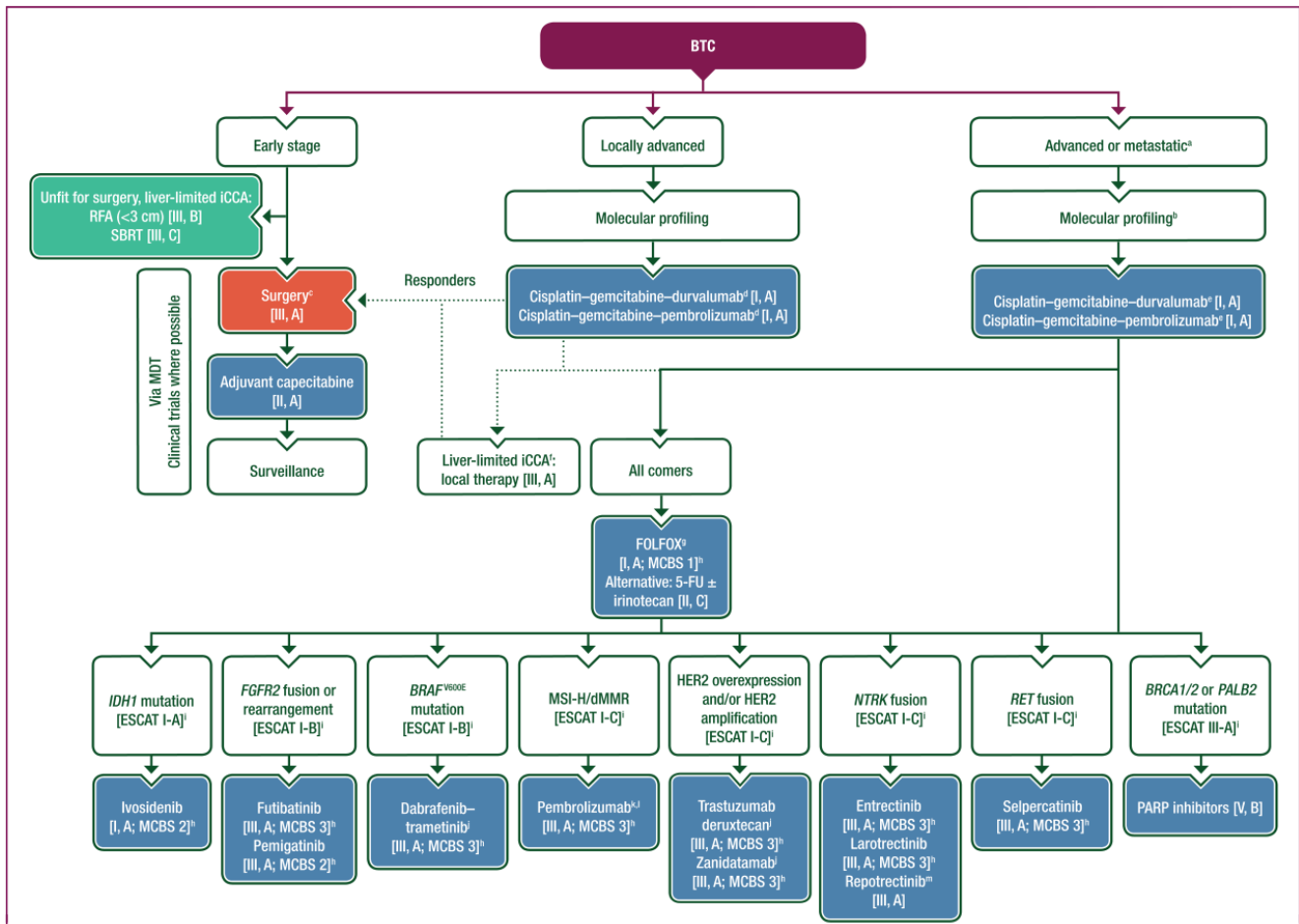
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <https://ptok.pl/nowotwory-ukladu-pokarmowego>;
- Czasopismo „Onkologia w Praktyce Klinicznej” https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/index;
- European Society For Medical Oncology www.esmo.org;
- National Comprehensive Cancer Network www.nccn.org;
- American Society of Clinical Oncology www.asco.org

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.11.2025 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 2023 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowym leczeniem 1. linii chorych bez przeciwwskazań jest skojarzenie gemcytabiny z cisplatyną, optymalnie z dodatkiem durwalumabu lub pembrolizumabu (I, A). • U chorych z przeciwwskazaniami do cisplatyny można zastosować oksaliplatinę (I, C). • U chorych niekwalifikujących się do dwulekowej chemioterapii można zastosować monoterapię gemcytabiną (III, B). <p>Jest to optymalne postępowanie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez przeciwwskazań do stosowania wymienionych leków.</p> <p><i>Jakość naukowych dowodów:</i></p> <p>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p>II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</p> <p>III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p>IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><i>Kategorie rekomendacji:</i></p> <p>A – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p>C – Wskazania określone indywidualnie</p>
NCCN 2025 (USA)	<p>Preferowane:</p> <p>Durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną [kat. 1]</p> <p>Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do cisplatyny, można zastosować karboplatinę</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ten schemat leczenia jest również zalecaną opcją leczenia u pacjentów, u których nawrót choroby nastąpił >6 miesięcy po operacji mającej na celu wyleczenie i >6 miesięcy po zakończeniu terapii adiuwantowej.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem punktu kontrolnego, gdy jest on stosowany jako terapia kolejnej linii, ze względu na brak danych dotyczących stosowania immunoterapii u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem punktu kontrolnego.</p> <p>Pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną [kat. 1]</p> <p>Jeśli pacjent nie kwalifikuje się do cisplatyny, można zastosować karboplatinę</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem punktu kontrolnego, gdy jest on stosowany jako terapia kolejnej linii, ze względu na brak danych dotyczących stosowania immunoterapii u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorem punktu kontrolnego.</p> <p><u>Inne zalecane:</u></p> <p>Gemcytabina + cisplatyna [kat. 1] - jeśli pacjent nie kwalifikuje się do cisplatyny, można zastosować karboplatinę</p> <p>Kapecytabina + oksaliplatiną [kat. 2A]</p> <p>FOLFOX [kat. 2A]</p> <p>Gemcytabina + paklitaksel związany z albuminą [kat. 2A]</p> <p>Gemcytabina + kapecytabina [kat. 2A]</p> <p>Gemcytabina + oksaliplatiną [kat. 2A]</p> <p>Monoterapia [kat. 2A]: 5-FU, kapecytabina, gemcytabina</p> <p><i>Kategoria dowodów:</i></p> <p>1: Na podstawie dowodów wysokiej jakości (≥1 randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy) istnieje jednomyślny konsensus NCCN (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa.</p> <p>2A: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje jednomyślny konsensus (≥85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa.</p> <p>2B: Na podstawie dowodów niższej jakości istnieje konsensus (≥50%, ale <85% poparcia Panelu), że interwencja jest właściwa.</p> <p>3: Na podstawie dowolnego poziomu dowodów istnieje istotny brak zgody w NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.</p> <p><i>Kategorie preferencji interwencji:</i></p> <p>Preferowana interwencja: Interwencje oparte na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach naukowych oraz, w stosownych przypadkach, przystępności.</p> <p>Inne zalecane interwencje: Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach.</p> <p>Przydatne w określonych okolicznościach: Inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określonych w zaleceniu).</p>
ESMO 2024 (Europa)	<p>W 1. linii leczenia rekomendowane jest skojarzenie durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną oraz pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną [I, A].</p> <p><i>Poziom wiarygodności danych:</i></p> <p>I – dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez heterogeniczności;</p> <p>II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną heterogenicznością;</p> <p>III – prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania case-control</p> <p>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p>A – mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</p> <p>C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itd.), opcjonalne.</p> <p>D – Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane.</p> <p>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik, nigdy nie zalecane</p> <p><i>Skala MCBS:</i></p> <p>Skala oceny korzyści klinicznych. W tym przypadku dla interwencji nie mających na celu wyleczenie (non-curative); wartości 4 i 5 oznaczają znaczącą korzyść (substantial benefit).</p>



Rysunek 1. Algorytm postępowania w raku dróg żółciowych

Pomarańczowy: zabieg chirurgiczny; niebieski: systemowa terapia przeciwnowotworowa lub jej kombinacja; turkusowy: niesystemowe terapie przeciwnowotworowe lub kombinacja metod leczenia; biały: inne aspekty leczenia i aspekty niezwiązane z leczeniem; linie przerywane: terapia opcjonalna.

5-FU - 5-fluorouracyl; BTC - rak dróg żółciowych; CCA - rak dróg żółciowych; ChT - chemioterapia; dMMR - deficyt naprawy niesparowanych nukleotydów DNA; EMA - Europejska Agencja Leków; ESCAT - Skala ESMO dla klinicznej skuteczności celów molekularnych; FDA - Agencja ds. Żywności i Leków; FOLFOX - 5-fluorouracyl, leukoworyna, oksaliplatyna; HER2 - receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; iCCA - rak wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych; MCBS - Skala ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MDT - zespół wielodyscyplinarny; MSI-H - niestabilność mikrosatelitarna-wysoka; PARP - polimeraza poli(ADP-rybozy); PD-1 - białko programowanej śmierci komórki 1; RFA - ablacja radiofrekwencyjna; SBRT - stereotaktyczna radioterapia ciała.

^a Zalecane badanie kliniczne, jeśli jest dostępne;

^b Profilowanie molekularne należy przeprowadzić przed lub w trakcie terapii 1. rzutu. Panel genowy powinien obejmować IDH1, FGFR2, BRAF, HER2, NTRK, RET, BRCA1/2 i PALB2 w celu sprawdzenia mutacji hotspot, ale może również obejmować geny takie jak c-MET. Szybko zmieniający się krajobraz celów terapeutycznych i biomarkerów predykcyjnych może wymagać większych paneli w przyszłości.

^c Szczególne uwagi: (i) rozważenie potrzeby drenażu przedoperacyjnego; (ii) unikanie biopsji przezskórnej w przypadku resekcyjnej dystalnej lub okołonękowej CCA; (iii) ocena przyszłej resztkowej wątroby; (iv) leczenie neoadjuwantowe (wybrane przypadki); (v) operacja uzupełniająca w przypadku incydentalnego raka pęcherzyka żółciowego w stadium \geq T1b.

^d Należy rozważyć operację ratunkową lub leczenie miejscowe u pacjentów reagujących na leczenie z początkowo nieoperacyjną chorobą.

^e Należy rozważyć monoterapię gemcytabiną u pacjentów z upośledzonym stanem sprawności lub znacznym osłabieniem, u których istnieje ryzyko toksyczności schematów leczenia ChT zawierających platynę.

^f W przypadku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie należy ponownie rozważyć operację.

^g Schemat leczenia bez konkretnego wskazania do rejestracji w BTC.

^h Do obliczenia punktacji dla terapii/wskazań zatwierdzonych przez EMA lub FDA wykorzystano ESMO-MCBS v1.1. Punktacje obliczone i zweryfikowane przez Grupę Roboczą ESMO-MCBS oraz zweryfikowane przez autorów (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

ⁱ Punktacje ESCAT dotyczą wyłącznie zmian wynikających z analiz opartych na genomice. Punktacje te zostały zdefiniowane przez autorów i zweryfikowane przez Grupę Roboczą ds. Badań Translacyjnych i Medycyny Precyzyjnej ESMO.

^j Zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA.

^k Terapia anti-PD-1 jest zalecana u pacjentów z MSI-H lub dMMR, którzy nie byli leczeni immunoterapią 1. rzutu.

^l Zatwierdzone przez EMA dla MSI-H lub dMMR BTC; Zatwierdzone przez FDA dla wszystkich nowotworów litych MSI-H lub dMMR.

^m Niezatwierdzone przez EMA ani FDA.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (DURgc)	TAK	<ul style="list-style-type: none"> refundacja w analogicznym wskazaniu tj. gruczolakoraku dróg żółciowych, w ramach tego samego programu lekowego co docelowo pembrolizumab i zgodnie z takimi samymi kryteriami kwalifikacji; podobny mechanizm działania tzn. obie opcje stanowią immunoterapie (durwalumab - przeciwciało anti-PD-L1, a pembrolizumab- przeciwciała monoklonalne anti-PD-1); fakt, że w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej DURgc jest wymieniany na równi z pembrolizumabem (żadna opcja nie jest preferowana/uznana za skuteczniejszą) 	Wybór zasadny – brak uwag. DURgc jako technologię, której udziały będzie przejmowała technologia wnioskowana, wskazali również ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Keytruda (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowanego w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka (gruczolakoraka) dróg żółciowych u osób dorosłych.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem (gruczolakorakiem) dróg żółciowych, w I linii leczenia, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w zmodyfikowanej wersji programu lekowego B.5	<u>W analizie nie brano pod uwagę:</u> <ul style="list-style-type: none"> • badań, w których pembrolizumab stosowano: <ul style="list-style-type: none"> ○ w porównaniu z komparatorami innymi niż zdefiniowane (za wyjątkiem badań koniecznych do przeprowadzenia porównania pośredniego); ○ w dawkowaniu niezgodnym z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego/proponowanym Programie Lekowym; ○ w skojarzeniu z innymi lekami niż wymienione; ○ w populacji innej niż wnioskowana; ○ jedynie w populacji pediatrycznej (<18 roku życia); 	W pierwotnym przeglądzie wnioskodawcy kryterium populacji obejmowało dorosłych pacjentów z RDŻ bez względu na typ histologiczny nowotworu. Jednak przekazany przez MZ uzgodniony program lekowy zawęził populację, w której terapia miałaby być refundowana w gruczolakoraku dróg żółciowych. W uzupełnieniu analiz w odpowiedzi na pismo dot. wymogów minimalnych, kryteria dostosowano do wersji programu lekowego uzgodnionego z MZ
Interwencja	Podanie pembrolizumabu w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkt leczniczy Keytruda®) w skojarzeniu gemcytabiną i cisplatyną, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i zmodyfikowaną wersją programu lekowego B.5		Brak uwag
Komparatory	Stosowanie durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną	<ul style="list-style-type: none"> ○ w skojarzeniu z innymi lekami niż wymienione; ○ w populacji innej niż wnioskowana; ○ jedynie w populacji pediatrycznej (<18 roku życia); 	W związku z zmianami w zakresie populacji w uzgodnionym programie lekowym wybór komparatora DURgc jest prawidłowy. W pierwotnym przeglądzie jako komparator dodatkowy uwzględniono chemioterapię (gc) dla RDŻ innego typu niż gruczolakorak, jednak po ww. zmianach nie ma on zastosowania w nowo zdefiniowanej populacji.
Punkty końcowe	<u>W zakresie skuteczności klinicznej:</u> <ul style="list-style-type: none"> • czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival; OS); • czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression-free survival; PFS); • czas do wystąpienia drugiej progresji choroby [lub zgonu]; (ang. time to progression on ssecond line treatment; PFS2); • czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. time to first subsequent therapy; TFST); 	<ul style="list-style-type: none"> • badań: <ul style="list-style-type: none"> ○ w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe; ○ oceniających jedynie właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wnioskowanej interwencji; ○ przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach; 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. time to second subsequent therapy; TDST); • ryzyko zgonu; • czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. time to treatment discontinuation or death; TDT); • odpowiedź na leczenie, w tym całkowita (CR), częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), obiektywna odpowiedź na leczenie (CR+PR), wskaźnik kontroli choroby (CR+PR+SD); • czas trwania odpowiedzi na leczenie i czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • jakość życia (ang. quality of life; QoL); <u>w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:</u> • poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich); • działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem; • działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 zgodnie z CTCAE; • rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; • zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych; ○ oceniających efektywność kosztową; ○ przeprowadzonych w warunkach in vitro; • opracowań przeglądowych (niebędących raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą); • opracowań farmakoeconomicznych i kosztowych 	
Typ badań	Randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pembrolizumabu względem komparatorów, jak również badania o niższej wiarygodności (jednoramienne, opisy przypadków) dedykowane wnioskowanej interwencji		Uwagi zamieszczono w komentarzu pod tabelą
Inne kryteria	<p><u>Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania w języku: angielskim i polskim; • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi; • badania, w których populację docelową stanowili dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych, stosujący pembrolizumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (zgodnie ze schematem PICO); dopuszczono możliwość włączenia badań w populacji szerszej, tj. z rakiem dróg żółciowych, z uwagi na fakt, że gruczolakorak stanowi ponad 90% wszystkich raków dróg żółciowych; • randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności; • w przypadku braku badań dotyczących bezpośredniego porównania z komparatorem, planowano rozważenie przeprowadzenia porównania pośredniego lub w przypadku dostępności, wykorzystanie już przeprowadzonych opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających takie porównanie. 		Brak uwag

Zgodnie z deklaracją w metodyce przeglądu „w pierwszej kolejności identyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA” i „w momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych” (rozdz. 2.2. AKL wnioskodawcy). Kolejnym etapem był przegląd badań pierwotnych, gdzie „w pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz

danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych [...]” (rozdz. 2.3. AKL wnioskodawcy).

W metodyce analizy nie przedstawiono wprost kryteriów włączenia i wykluczenia dla przeglądu opracowań (badań) wtórnych, (rozdz. 2.2. AKL wnioskodawcy), a kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego (rozdz. 2.4. AKL wnioskodawcy), które przedstawiono w tabeli powyżej, uwzględniają jedynie badania pierwotne. Nie jest więc jednoznacznie wskazane, jakie kryteria selekcji przyjęto dla opracowań wtórnych, co stanowi pewne ograniczenie analizy wnioskodawcy.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do pierwotnego przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- Badanie KEYNOTE-966 (17 publikacji) – porównanie bezpośrednie PEMgc vs PLCgc;
- Badania dodatkowe dot. stosowania PEMgc – NCT03260712 (2 publikacje; badanie jednoramienne), Robinson 2024 (opis przypadku);
- Analiza MAIC – [redacted], w tym badanie TOPAZ-1 dla komparatora);
- Opracowania wtórne z porównaniem pośrednim PEMgc vs DURgc: [redacted], Li 2025, Wang 2024, Xu 2025, Vitale 2024, Mauro 2024, Heumann 2024.

Ponadto, w analizie opisano dwa badania w toku (brak wyników) – NCT06282575 oraz NCT06988592, oraz referencje uwzględnione w opisie dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, Ovid i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.09.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, w przeglądzie Agencji odnaleziono dodatkowo dwa przeglądy systematyczne Wang 2025 i Whaley 2025 oraz opublikowane po dacie złożenia wniosku Sasaki 2025 (badanie obserwacyjne), Moehler 2025 (abstrakt dot. badania NCT03260712). Wskazane publikacje uwzględniono w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawcy w odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-966 (Kelley 2023 – publikacja główna, NCT04003636)¹⁾</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme, a subsidiary of Merck & Co, Rahway, NJ, USA (MSD).</p>	<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, przeprowadzone w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Analiza:</u> Skuteczność oceniano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT; tj. wszyscy uczestnicy losowo przydzieleni do grupy leczonej). Tylko uczestnicy z najlepszą ogólną odpowiedzią, całkowitą lub częściową odpowiedzią, zostali uwzględnieni w analizach czasu trwania odpowiedzi. Bezpieczeństwo i ekspozycję na leczenie oceniano w populacji leczonej as-treated (tj. wszyscy losowo przydzieleni uczestnicy, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek dowolnego badanego leczenia).</p> <p><u>Okres leczenia:</u> mediana czasu trwania leczenia wyniosła 6,37 mies. (IQR 2,79–10,84) w grupie</p>	<p><u>Interwencja badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pembrolizumab w dawce 200 mg podawanym dożylnie raz na 3 tyg., - gemcytabina w dawce 1000 mg/m² i cisplatyna w dawce 25 mg/m² podawane dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tyg. cykli; <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo imitujące pembrolizumab, podawane dożylnie raz na 3 tyg., - gemcytabina w dawce 1000 mg/m² i cisplatyna w dawce 25 mg/m² podawane dożylnie w dniach 1. i 8. 3-tyg. cykli <p>Stosowanie pembrolizumabu i placebo były ograniczone do 35 cykli, cisplatyna była ograniczona do ośmiu cykli, natomiast nie było limitu liczby cykli gemcytabiny. Uczestnicy, którzy</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 18 lat lub więcej; z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych (w tym mieszanym rakiem wątrobowokomórkowym i rakiem dróg żółciowych - cholangiocarcinoma), rakiem pęcherzyka żółciowego lub rakiem dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych; - choroba mierzalna wg Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) w wersji 1.1; - stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 lub 1; - dostarczenie tkanki guza do oceny biomarkerów; - odpowiednia funkcja narządów; - oczekiwana długość życia ponad 3 miesiące; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite (OS)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) - Ocena odpowiedzi na leczenie - zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, przeprowadzona centralnie, przez zamaskowany komitet - obiektywną odpowiedź na leczenie definiowano jako odsetek pacjentów z najlepszą ogólną całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie. - czas trwania odpowiedzi - czas od pierwszego udokumentowanej całkowitej lub częściowej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej - Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzona z zastosowaniem

	<p>pembrolizumabu i 5,54 mies. (2,53–9,69) w grupie placebo. Mediana liczby podanych cykli wyniosła 9 (IQR 4–16) w grupie pembrolizumabu i 8 (4–14) w grupie placebo.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana czasu obserwacji w analizie końcowej, zdefiniowana jako czas od losowego przydziału do daty odcięcia zbierania danych, wyniosła 25,6 miesiąca (IQR 21,7–30,4).</p>	<p>przerwali przyjmowanie gemcytabiny, cisplatyny lub obu leków z powodu niedopuszczalnej toksyczności, mogli kontynuować stosowanie pembrolizumabu lub placebo i odwrotnie</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMgc: N=533, • PLCgc: N=536. 	<p>- jedyną poprzednią dozwoloną terapią systemową była terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa ukończona co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby nieoperacyjnej lub przerzutowej.</p>	<p>kwestionariusza EORTC QLQC30, EORTC QLQ-BIL21, EQ-5D-5L - zmiana od punktu początkowego do 18. tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena wskaźników przeżycia w subpopulacjach zdefiniowanych na podstawie cech demograficznych i klinicznych - Profil bezpieczeństwa
<p>TOPAZ-1*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca, Merck</p>	<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi.</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Analiza:</u> ITT (analiza skuteczności, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem), per protocol (analiza bezpieczeństwa, wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia)</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w momencie pierwotnej analizy mediana okresu leczenia wynosiła 7,3 mies. (zakres: 0,1 do 24,5 mies.) w grupie stosującej DUR i 5,8 mies. (zakres: 0,2 do 21,5 mies.) w grupie stosującej PLA. <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w momencie pierwotnej analizy mediana okresu obserwacji wynosiła 16,8 mies. [95% CI: 14,8; 17,7] w grupie leczzonej DUR i 15,9 mies. [95% CI: 14,9; 16,9] w grupie stosującej PLA; - kolejna analiza (dojrzałość danych: 76,9%); mediana okresu obserwacji wynosiła 23,4 (95% CI: 20,6; 25,2) mies. w grupie leczzonej DUR i 22,4 (95% CI: 21,4; 23,8) mies. w grupie PLA. 	<p><u>Interwencja badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - durwalumab (w dawce 1500 mg dożylnie) w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli). - gemcytabina (w dawce 1000 mg/m²) i cisplatyna (25 mg/m²) 1. dnia każdego z 8 cykli; - po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie durwalumabu w monoterapii dawce 1 500 mg co 4 tyg. <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - gemcytabina (w dawce 1000 mg/m²) i cisplatyna (25 mg/m²) 1. dnia każdego z 8 cykli) oraz placebo w cyklach 21-dniowych (1. dnia każdego z 8 cykli); - po zakończeniu stosowania gemcytabiny i cisplatyny pacjenci kontynuowali stosowanie placebo co 4 tyg. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DURgc: N=341, • PLCgc: N=344. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat; - histologicznie potwierdzony, nieoperacyjny (nieresekcyjny) zaawansowany lub rozsiany gruczolakorak dróg żółciowych, w tym rak wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz rak pęcherzyka żółciowego; - pacjenci wcześniej nieleczeni w przypadku nieresekcyjnej lub przerzutowej choroby w momencie początkowej diagnozy; - pacjenci, u których doszło do nawrotu choroby >6 mies. po operacji z zamiarem wyleczenia oraz > 6 mies. po zakończeniu leczenia uzupełniającego (chemioterapia i/lub promieniowanie), jeśli było podawane; - stan sprawności w skali WHO/ECOG wynoszący 0 lub 1 w momencie rekrutacji; - co najmniej 1 zmiana, która kwalifikuje się jako docelowa zmiana (TL) wg kryteriów RECIST 1.1 na początku badania; - brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną. 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS) <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji choroby; (PFS) - obiektywna odpowiedź na leczenie; - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; - wskaźnik kontroli choroby; - skuteczność w podgrupach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i cechy związane z przebiegiem choroby; - jakość życia związana za zdrowiem; - profil bezpieczeństwa

*pełne dane bibliograficzne wszystkich publikacji dotyczących badania KEYNOTE-966 znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 116, pozycje [1]-[17]; *Na podstawie AWA OT.423.1.35.2023 (<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8169-91-2023-zlc>);

Szczegółowy opis badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w rozdziałach 5. oraz 15.4. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 6.1. (analiza pośrednia MAIC) oraz 6.1. i 15.6. (opracowania wtórne) oraz 15.9. (badania nieopublikowane w toku) AKL wnioskodawcy. Dodatkowo w rozdz. 15.7.2. analizy przedstawiono charakterystykę kluczowego badania TOPAZ-1 dot. zastosowania DURgc wykorzystanego do porównania pośredniego.

4.1.1.2. Ocena badań

Badania randomizowane

Pomimo, że badania randomizowane KEYNOTE-966 i TOPAZ-1 nie zawierają porównań interwencji z wybraną do analiz technologią alternatywną (DURgc) jednak są to badania, na których opierają się porównania pośrednie

interwencji i komparatora, a ich ograniczenia i ryzyko wystąpienia błędu systematycznego będą wpływać na wiarygodność porównań pośrednich i wnioskowanie na ich podstawie.

W analizie wnioskodawcy dla badania KEYNOTE-966 ocenę ryzyka błędu systematycznego oceniono na niskie zarówno wg narzędzia RoB jak i RoB2 (oceniano dla punktów końcowych OS i PFS). Szczegółowa ocena ryzyka badania KEYNOTE-966 znajduje się w rozdz. 15.10 AKL wnioskodawcy. Również w opracowaniu wtórnym przekazanym przez wnioskodawcę [redacted] ryzyko wystąpienia błędu oceniono na niskie. W przeglądach systematycznych Xu 2025 (RoB2) oraz Wang 2024 i Wang 2025 (RoB) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu KEYNOTE-966 również oceniono na niskie.

W tabelach poniżej przedstawiono podsumowanie ocen ryzyka przedstawionych przez wnioskodawcę.

Tabela 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego narzędziem Cochrane (RoB) wg wnioskodawcy – badanie KEYNOTE-966.

Domena	Ryzyko błędu systematycznego	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie	Badanie określone jako randomizowane. Komentarz: 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)
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie	Komentarz: brak dokładnych danych na temat ukrycia kodu alokacji, przy czym zastosowanie interaktywnego internetowego systemu zapowiedzi pozwala przypuszczać, że kod alokacji został utajniony.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie	Badanie opisane jako podwójnie zamaskowane. Komentarz: Uczestnicy, badacze i osoby zbierające lub analizujące dane, w tym przedstawiciele sponsora, byli maskowani w celu przydzielenia leczenia. Pembrolizumab i placebo z solą fizjologiczną były pakowane identycznie, aby zapewnić uczestnikom i badaczom maskowanie w celu przydzielenia leczenia. Lokalni farmaceuci byli świadomi przydzielenia w celu wsparcia przygotowania leczenia.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania); (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie	Badanie podwójnie zamaskowane. Komentarz: Uczestnicy, badacze i osoby zbierające lub analizujące dane, w tym przedstawiciele sponsora, byli maskowani w celu przydzielenia leczenia. Pembrolizumab i placebo z solą fizjologiczną były pakowane identycznie, aby zapewnić uczestnikom i badaczom maskowanie w celu przydzielenia leczenia. Lokalni farmaceuci byli świadomi przydzielenia w celu wsparcia przygotowania leczenia.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie	Podano liczbę i przyczyny nieukończenia badania przez pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji. Komentarz: Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie	Komentarz: w referencjach przedstawiono dane dla wszystkich punktów końcowych opisanych w metodyce w publikacji głównej.
Inne źródła błędu systematycznego	Niskie	Komentarz: nie zidentyfikowano innych źródeł błędu systematycznego.

Tabela 8. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu KEYNOTE-966 wg narzędzia RoB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego TOPAZ-1 w AKL wnioskodawcy przedstawiono na podstawie oceny [redacted]

[redacted]. W przeglądzie Xu 2025 r [redacted] stwierdzono obecność zastrzeżeń co do ryzyka wystąpienia błędu w badaniu TOPAZ-1 (narzędzie RoB, zastrzeżenia dotyczyły domen sposobu randomizacji i zaślepienia osób oceniających), jednak w przeglądach Wang 2024 i Wang 2025 ryzyko błędu oceniono na niskie we wszystkich domenach (RoB 2).

Opracowania wtórne

Przeglądy systematyczne oceniono za pomocą skali AMSTAR 2. Dwa przeglądy został oceniony jako analizy o umiarkowanej jakości (Vitale 2014, Wang 2025), dwa przeglądy – o niskiej jakości ([redacted] oraz

Li 2025), a pięć pozostałych – o krytycznie niskiej jakości (Wang 2024, Xu 2025, Mauro 2024, Whaley 2025 i Heumann 2024). Szczegółową ocenę przeglądów przeprowadzoną przez wnioskodawcę zamieszczono w rozdz. 15.2. AKL wnioskodawcy.

Pozostałe

Badanie jednoramienne z interwencją PEMgc oceniono zgodnie z kryteriami NICE. Badanie NCT03260712 oceniono na 6 punktów (na 8 możliwych), punkty odjęto za brak informacji o konsekwentnej rekrutacji oraz przeprowadzeniu analizy w warstwach. Badanie Sasaki 2025 oceniono na 2 punkty, punkty odjęto za jednoosobowość badania, brak jasnego opisu kryteriów włączenia/wykluczenia, brak dokładnej definicji punktów końcowych, retrospektywność badania, brak informacji o konsekwentnej rekrutacji oraz przeprowadzeniu analizy w warstwach.

Agencja nie ma uwag do oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Ograniczenia wskazane w AKL wnioskodawcy (rozdz. 11. AKL wnioskodawcy):

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków

- brak badań pierwotnych bezpośrednio porównujących pembrolizumab (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną) z durwalumabem (w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną), w związku z czym konieczne było oparcie się na wynikach porównań pośrednich – MAIC i meta-analiz sieciowych.

Badanie KEYNOTE-966

- około 46% chorych stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego, niemniej jednak względna korzyść w zakresie przeżycia całkowitego ze stosowania pembrolizumabu w połączeniu z gemcytabiną i cisplatyną w dużej populacji osób niebędących Azjatami (głównie rasy białej) była podobna do tej zaobserwowanej w populacji ogólnej chorych;
- kryteria kwalifikacji do badania umożliwiały włączenie pacjentów z rakiem dróg żółciowych, a więc populację pacjentów szerszą niż ta wnioskowana, ograniczona do pacjentów z podtypem gruczolakoraka, niemniej,

- nie było ograniczenia co do liczby stosowanych cykli gemcytabiny, podczas gdy w uzgodnionym programie lekowym jest to maksymalnie 8 cykli, niemniej jednak mediana liczby cykli gemcytabiny w grupie badanej wynosiła 8 (IQR: 4-13) a w kontrolnej 7 (IQR: 4-8);

Komentarz Agencji: Z danych podanych w tabeli S3. Suplementu do Kelley 2023 wynika, że w grupie kontrolnej mediana podań gemcytabina wyniosła 8 (IQR: 4-12). Ponadto w badaniu ≥ 9 cykli gemcytabiny przyjęło 43% procent pacjentów w grupie pembrolizumabu oraz 39% pacjentów w grupie placebo.

- brak uwzględniania pacjentów z rakiem brodawki Vatera, niemniej jednak na podstawie tego badania pembrolizumab został zarejestrowany w szerokiej populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych, bez zawężania do miejsca lokalizacji nowotworu; co istotne analogiczna sytuacja miała miejsce w przypadku refundowanego komparatora dla pembrolizumabu – durwalumabu, który pomimo tego uzyskał refundację w populacji pacjentów z rakiem dróg żółciowych, w tym brodawki Vatera (ICD-10: C24.1).

Badanie NCT03260712

- badanie jednoramienne, II fazy, opisane jedynie na podstawie danych z rejestrów badań klinicznych;
- brak danych na temat odsetka pacjentów z gruczolakorakiem, ale biorąc pod uwagę, że ten typ raka stanowi ponad 90% raków dróg żółciowych, to można przypuszczać, że większość pacjentów włączonych do badania miała gruczolakoraka;
- relatywnie niewielka liczba zrekrutowanych pacjentów (N=50);
- w dostępnych referencjach nie podano wyników z zakresu przeżycia całkowitego, jak również mediany okresu obserwacji.

Badanie Robinson 2024

- opis pojedynczego przypadku;
- nie podano stosowanej dawki pembrolizumabu.

Badanie Sasaki 2025

- badanie jednoramienne, retrospektywne, jednoośrodkowe, opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego;
- brak danych na temat odsetka pacjentów z gruczolakorakiem, ale biorąc pod uwagę, że ten typ raka stanowi ponad 90% raków dróg żółciowych, to można przypuszczać, że większość pacjentów w badaniu miała gruczolakoraka;
- brak danych na temat dawkowania PEMgc.

Porównanie MAIC

[Redacted content]

- [Redacted content]

Pozostałe opracowania wtórne

[Redacted content]

Komentarz Agencji:

- Li i wsp. 2025 – w opracowaniu wykorzystano zrekonstruowane krzywe Kaplana-Meiera jako przybliżone dane na poziomie pacjenta; dostęp do pełnych raportów z badań i bezpośrednich danych na poziomie pacjenta wzmocniłyby pośrednie porównania;
- Wang i wsp. 2024 – w opracowaniu wykorzystano zrekonstruowane dane na poziomie pacjenta dotyczące wskaźników przeżycia; nie zamieszczono diagramu PRISMA przedstawiającego szczegółowy proces selekcji badań do przeglądu;
- Xu i wsp. 2025 – nie przedstawiono strategii wyszukiwania w medycznych bazach danych;
- Vitale i wsp. 2024 – w opracowaniu nie dokonano porównania durwalumabu z pembrolizumabem (wraz z gemcytabiną i cisplatyną), skupiono się na porównaniu tych immunoterapii (stosowanych wraz z chemioterapią) względem samej chemioterapii;
- Heumann i wsp. 2024 – przegląd systematyczny, bez meta-analizy, o charakterze opisowym o bardzo słabej jakości metodologicznej – oprócz informacji o przeszukanych bazach danych, nie przedstawiono precyzyjnych kryteriów włączenia, nie podano liczby finalnie włączonych badań czy oceny ich wiarygodności; ogólne kryteria włączenia zakładały włączenia i omówienie kompleksowo badań w szerokiej populacji pacjentów z cholangiocarcinoma (niezależnie od linii leczenia czy rodzaju zastosowanej terapii);
- Wang i wsp. 2025, Whaley i wsp. 2025 – w opracowaniach nie dokonano porównania durwalumabu z pembrolizumabem (wraz z gemcytabiną i cisplatyną), skupiono się na porównaniu tych immunoterapii (stosowanych wraz z chemioterapią) względem samej chemioterapii;
- Mauro i wsp. 2024 – w opracowaniu wykorzystano zrekonstruowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Autorzy AKL wnioskodawcy zadeklarowali, że rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących PEMgc z terapią DURgc wnioskodawca uwzględnił w analizie klinicznej porównanie pośrednie, które jednak charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i niesie większe ryzyko błędów niż analiza bezpośrednia. Wnioskodawca posłużył się wynikami analizy MAIC zakotwiczonego porównania pośredniego skorygowanego charakterystykami populacji (), co umożliwiła minimalizację potencjalnych różnic w charakterystykach pacjentów uwzględnianych po obu stronach porównania (). Niemniej, należy wziąć pod uwagę, że analizę MAIC

Poza wynikami analizy MAIC przedstawiono wyniki porównań pośrednich na podstawie odnalezionych w ramach przeglądu opracowań wtórnych z przeglądami systematycznymi, a także niepublikowaną analizą przekazaną przez wnioskodawcę (). Ze względu na zidentyfikowanie opracowań wtórnych w AKL wnioskodawcy odstąpiono od przeprowadzenia własnego porównania pośredniego. Analiza MAIC i opracowania wtórne z NMA opierały się na tych samych badaniach KEYNOTE-966 i TOPAZ-1 (

). Opracowania wtórne z porównaniami pośrednimi oceniono na niską () oraz krytycznie niską jakość (Wang 2024 i Xu 2025) w skali AMSTAR2. Należy mieć na uwadze, że ograniczenia samych badań uwzględnionych w porównaniach pośrednich będą wpływać na wiarygodność ich wyników.

Jak zaznaczono w ograniczeniach wnioskodawcy, ważnymi aspektami wpływającymi na wnioskowanie z analiz są różnice między badaniami wykorzystanymi do porównań pośrednich (zarówno z dopasowaniem, jak i bez), (). Jest to między innymi odmienna liczba cykli stosowania gemcytabiny, gdzie w KEYNOTE-966 nie ograniczano liczby cykli, a w TOPAZ-1 obowiązywało ograniczenie do 8 cykli. Ograniczenie to również obowiązuje w przypadku zestawienia głównego badania dla ocenianej interwencji KEYNOTE-966 ze schematem leczenia określonym w programie lekowym, gdzie przewidziano zastosowanie maksymalnie 8 cykli gemcytabiny.

Należy również zwrócić uwagę na różnice w zakresie histopatologii nowotworów u pacjentów z miejscowo zaawansowaną lub przerzutową chorobą – do badania TOPAZ-1 oceniającym skuteczność durwalumabu włączano jedynie pacjentów z gruczolakorakiem, podczas gdy w badaniu KEYNOTE-966 włączano pacjentów z RDŻ ogółem, bez zawężenia typu nowotworu do gruczolakoraka. Agencja nie ma dostępu do dokumentu *Clinical Study Report* dla KEYNOTE-966, stąd nie było możliwe zapoznanie się ze szczegółową charakterystyką populacji i określenia odsetka pacjentów pod kątem histologicznych typów nowotworów.

Zarejestrowane wskazanie dla leku Keytruda („w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych”) odpowiada populacji badania KEYNOTE-966 w zakresie nowotworów, lecz w kontekście wnioskowanego wskazania populacja badania KEYNOTE-966 jest szersza niż ta, która miałaby zostać objęta refundacją w brzmieniu uzgodnionego programu lekowego przekazanego do Agencji.

Jak zaznaczono wcześniej, w pierwotnym brzmieniu program lekowy obejmował dorosłych pacjentów z RDŻ bez względu na typ histologiczny nowotworu, a pierwotnie w przeglądzie wnioskodawcy jako komparator dodatkowy dla subpopulacji z RDŻ innego typu niż gruczolakorak uwzględniono chemioterapię (gc), jednak po wprowadzonych zmianach nie ma ona zastosowania jako technologia alternatywna w nowo zdefiniowanej populacji. Wyniki dla bezpośredniego porównania technologii wnioskowanej ze schematem PLCgc (badanie KEYNOTE-966) adekwatnym dla takiej populacji (RDŻ inny niż gruczolakorak) znajdują się w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy, () stąd też wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie pośrednie z dostosowaniem (MAIC)

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wnioskodawca nie odnalazł badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię PEMgc z uwzględnionym komparatorem – terapią DURgc. Wnioskodawca dostarczył wyniki analizy MAIC (porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji), w ramach której oceniano wzajemną skuteczność obu wspomnianych schematów,

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółową metodykę analizy MAIC na podstawie [Redacted] przedstawiono w rozdz. 6. AKL wnioskodawcy.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header row]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted text block]									

[Redacted header row]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted text block]									

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Porównanie pośrednie bez dostosowania

Poniżej zestawiono wyniki porównań pośrednich bez dostosowania z zakresu skuteczności klinicznej na podstawie włączonych do analizy opracowań wtórnych z przeglądami systematycznymi. W opracowaniach wtórnych z metaanalizami sieciowymi, w których uwzględniono porównanie pośrednie PEMgc z DURgc oceniano punkty końcowe: OS ([redacted] – opracowane przekazane przez wnioskodawcę, Wang 2024 i Xu 2025), PFS ([redacted], Wang 2024 i Xu 2025) oraz obiektywną odpowiedź na leczenie ([redacted]). W każdym z tych przeglądów uwzględnione kluczowe randomizowane badania rejestracyjne dla pembrolizumabu (KEYNOTE-966) i durwalumabu (TOPAZ-1), [redacted].

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności klinicznej – porównanie pośrednie na podstawie opracowań wtórnych

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Populacja	Parametr [95% CI], p
OS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
	Wang 2024	DURgc vs PEMgc	Ogólna	HR=1,02 [0,86; 1,21], p=0,83
	Xu 2025	DURgc vs PEMgc	Ogólna	HR=0,97 [0,76; 1,23], p>0,05
PFS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
			[redacted]	[redacted]
	Wang 2024	DURgc vs PEMgc	Ogólna	HR=0,95 [0,81; 1,11]; p=0,53
	Xu 2025	DURgc vs PEMgc	Ogólna	HR=0,87 [0,70; 1,09], p>0,05
ORR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wang 2024 – włączono 12 badań randomizowanych, w tym badanie TOPAZ-1 i badanie KEYNOTE-966. Metodyka porównania pośredniego: przed przeprowadzeniem porównań typu „head-to-head” zrekonstruowano dane na poziomie pacjenta z badań TOPAZ-1 i KEYNOTE-966. Ocena jakości opracowania AMSTAR 2 – krytycznie niska

Xu 2025 – włączono 7 badań randomizowanych, w tym badanie TOPAZ-1 i badanie KEYNOTE-966. Pozostałe dotyczyły zastosowania schematów: gemcytabina, gemcytabina+cisplatyna, S-1+gemcytabina, nab-paklitaksel+gemcytabina+cisplatyna, UNC-1031+cisplatyna w porównaniu z gemcytabiną+cisplatyną. Metodyka porównania pośredniego – Meta-analiza sieciowa z zastosowaniem podejścia częstotliwościowego. Ocena jakości opracowania AMSTAR 2 – krytycznie niska

W przeglądach systematycznych z metaanalizami sieciowymi pomimo zastosowania różnych metodyk porównań pośrednich, wyniki tych analiz były spójne. We wszystkich opisanych analizach wyniki wskazują, że terapia PEMgc w porównaniu z DURgc w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RDŻ wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, oraz obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Na podstawie [redacted]

Pozostałe wyniki i wnioski z opracowań wtórnych z porównaniem pośrednim przedstawiono w rozdz. 15.6. AKL wnioskodawcy.

Wyniki pozostałych opracowań wtórnych

W rozdziałach 9. oraz 15.6. analizy wnioskodawcy przedstawiono wyniki z pozostałych zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, w których przedstawiono porównanie PEMgc względem samej chemioterapii (gc), niebędącej aktualnie komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Badanie rzeczywistej praktyki

Sasaki 2025 było jednoramiennym retrospektywnym badaniem rzeczywistej praktyki klinicznej, w których analizowano dane 36 pacjentów z zaawansowanym RDŻ. Mediana okresu obserwacji u pacjentów wyniosła 168 dni.

Tabela 16. Wyniki badania jednoramiennego badania RWE – Sasaki 2025

Punkt końcowy	PEMgc, N=36
Skuteczność terapii	
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS), mediana [95% CI] (dni)	Nie osiągnięto [181; nie osiągnięto]
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), (%)	30,6%
Wskaźnik kontroli choroby, (%)	91,7%
Bezpieczeństwo terapii	
ADRs, n (%)	36 (100%)
ADRs 3-4 st. nasilenia, n (%)	26 (72,2%), w tym najczęstszym było obniżenie liczby neutrofilów: 61,1%
AEs o podłożu immunologicznym, n (%)	9 (25%), w tym jedno zapalenie wątroby o 3 stopniu nasilenia
Zgony związane z zastosowanym leczeniem, n (%)	0 (0%)

Odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i wskaźnik kontroli choroby wyniosły odpowiednio 30,6% i 91,7%, natomiast nie osiągnięto mediany PFS w okresie obserwacji badania. Nie raportowano zgonów związanych z leczeniem, jednak u wszystkich pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ADRs), w tym u 72,2% o nasileniu 3-4 stopnia. Zdarzenia niepożądane (AEs) o podłożu immunologicznym raportowano u 25% chorych leczonych PEMgc.

Porównanie PEMgc vs PLCgc

Wyniki porównania bezpośredniego pembrolizumabu do placebo (skojarzonych z chemioterapią) w badania KEYNOTE-966 znajdują się w rozdz. 5. analizy wnioskodawcy (str. 47-77). Odstąpiono od przedstawienia tych wyników w AWA, gdyż ze względu na zmiany w zakresie populacji w uzgodnionym programie lekowym nie ma on zastosowania w nowo zdefiniowanej populacji.

Wyniki pozostałych badań przedstawiono szczegółowo w rozdz. 7. oraz 15.5. (badanie II fazy NCT03260712, opis przypadku Robinson 2024).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

PEMgc vs DURgc – porównanie pośrednie

W opracowaniach wtórnych, w których uwzględniono porównanie pośrednie PEMgc z DURgc punkty końcowe w zakresie oceny bezpieczeństwa oceniano jedynie w opracowaniu przekazanym przez wnioskodawcę

Wyniki opracowania wtórnego z porównaniem pośrednim wskazuje na porównywalny ogólny profil bezpieczeństwa pembrolizumabu i durwalumabu stosowanych w skojarzeniu z chemioterapią (gc) w rozpatrywanej populacji pacjentów.

PEMgc vs GEMgc

Ze względu na ograniczoną dostępność danych dla porównania z wybranym komparatorem, zdecydowano się na przedstawienie w AWA dodatkowo najważniejszych wyników dla pembrolizumabu skojarzonym z chemioterapią w porównaniu bezpośrednim z chemioterapią (z placebo). Należy mieć na uwadze, że placebo w skojarzeniu z chemioterapią nie jest właściwym komparatorem w analizie, jednak przedstawia bardziej szczegółowe dane nt. poszczególnych zdarzeń i działań niepożądanych, które mogą uzupełnić informacje o bezpieczeństwie stosowania terapii.

Opracowania wtórne

W populacji chorych z zaawansowanym lub przerzutowym RDŻ w ocenie profilu bezpieczeństwa w opracowaniu Wang 2025 nie wykazano istotnych różnic między stosowaniem PEMgc w porównaniu do gc w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz działań niepożądanych (ADRs) dowolnego stopnia nasilenia a także działań oraz zdarzeń 3-5 stopnia nasilenia. Wyniki opracowania

Dodatkowo w Wang 2025 przedstawiono wyniki dotyczące AEs o podłożu immunologicznym, wykazano, że stosowanie PEMgc w porównaniu z grupą kontrolną wiąże się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia AEs o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia nasilenia jak i 3-5 stopnia nasilenia. Ponadto wskazano, że leczenie PEMgc wiązało się z istotnie niższym ryzykiem zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu do kontroli.

Tabela 18. Wyniki bezpieczeństwa, porównanie PEMgc vs gc (Wang 2025)

Punkt końcowy		Wang 2025 RR [95% CrI], wartość p
AEs dowolnego st. nasilenia		0,99 [0,98; 1,00], p>0,05
AEs 3-5 st. nasilenia		1,01 [0,96; 1,06], p>0,05
ADRs		0,99 [0,96; 1,02], p>0,05
ADRs 3-5 st. nasilenia		1,02 [0,95; 1,11], p>0,05
AEs o podłożu immunologicznym		1,71 [1,30; 3,06], p<0,05
AEs o podłożu immunologicznym 3-5 st. nasilenia		1,82 [1,08; 3,06], p<0,05
AEs prowadzące do zgonu		0,62 [0,40; 0,96], p<0,05

Wang 2025 – metaanaliza. Uwzględniono badania RCT III fazy – TOPAZ-1 i KEYNOTE-966. Ocena jakości opracowania AMSTAR 2 – umiarkowana

KEYNOTE-966 – badanie RCT

W badaniu randomizowanym KEYNOTE-966 jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u >99% pacjentów w obu grupach.

W grupie leczonej pembrolizumabem raportowano istotnie mniej AEs 5 stopnia nasilenia (prowadzących do zgonu; NNT=31). Nie było różnicy między grupami w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w tym 1-2 stopnia nasilenia, 3 stopnia nasilenia, 4 stopnia nasilenia, 3-4 stopnia nasilenia czy 3-5 stopnia nasilenia; a także ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz AEs prowadzących do przerwania stosowania co najmniej jednego z leków.

Również w zakresie częstości występowania działań niepożądanych (ADRs – zdarzenia związane z zastosowanym leczeniem) nie było różnicy między grupami w zakresie jakichkolwiek działań niepożądanych

(w tym o maksymalnym nasileniu st. 3-4 lub 3-5) i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leków stosowanych w badaniu (w tym co najmniej jednego lub wszystkich) a także działań prowadzących do zgonu.

Tabela 19. Wyniki ogólnego profilu bezpieczeństwa, porównanie PEMgc vs PLCgc (KEYNOTE-966: Kelley 2023, Finn 2023, Pelzer 2023, Ueno 2024, NCT04003636)

Punkt końcowy	PEMgc, N=529	PLCgc, N=534	RR/ Peto OR [95% CI]*	wartość p*	NNH [95% CI]*
Zdarzenia niepożądane (AEs)					
Jakiegokolwiek AEs	524 (99%)	532 (<100%)	0,99 [0,98; 1,01]	>0,05	-
Jakiegokolwiek AEs 1-2 st. nasilenia	73 (14%)	83 (16%)	0,89 [0,66; 1,19]	>0,05	-
Jakiegokolwiek AEs 3 st. nasilenia	287 (54%)	270 (51%)	1,07 [0,96; 1,20]	>0,05	-
Jakiegokolwiek AEs 4 st. nasilenia	133 (25%)	130 (24%)	1,03 [0,84; 1,27]	>0,05	-
Jakiegokolwiek AEs 3 lub 4 st. nasilenia	420 (79%)	400 (75%)	1,06 [0,99; 1,13]	>0,05	-
Jakiegokolwiek AEs 5 st. nasilenia (prowadzące do zgonu)	31 (6%)	49 (9%)	0,64 [0,42; 0,98]	<0,05	NNT=31 [16; 688]
Jakiegokolwiek AEs 3-5 st. nasilenia	451* (85,3%)	449* (84,1%)	1,01 [0,96; 1,07]	>0,05	-
AEs prowadzące do przerwania ≥ 1 ze stosowanych w badaniu leków	138 (26%)	122 (23%)	1,14 [0,92; 1,41]	>0,05	-
Ciężkie AEs	276 (52,2%)	263 (49,3%)	1,06 [0,94; 1,19]	>0,05	-
Działania niepożądane (ADRs)					
Jakiegokolwiek ADRs	493 (93%)	500 (94%)	0,995 [0,96; 1,03]	>0,05	-
ADRs o maksymalnym st. nasilenia 3-4	369 (70%)	367 (69%)	1,01 [0,94; 1,10]	>0,05	-
ADRs o maksymalnym st. nasilenia 3-5	377* (71,3%)	370* (69,3%)	1,03 [0,95; 1,11]	>0,05	-
ADRs prowadzące do przerwania ≥ 1 ze stosowanych w badaniu leków	102 (19%)	81 (15%)	1,27 [0,98; 1,66]	>0,05	-
ADRs prowadzące do przerwania wszystkich stosowanych w badaniu leków	18 (3%)	14 (3%)	1,30 [0,66; 2,55]	>0,05	-
ADRs prowadzące do zgonu	8 (2%)	3 (1%)	2,69 [0,78; 9,31]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Ponadto w badaniu KEYNOTE-966 (Kelley 2023, Finn 2023) wykazano, że stosowanie PEMgc w porównaniu z PLCgc w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - AEs o 1-2 st. nasilenia: gorączki (NNH=18), wysypki (NNH=13), świądu (NNH=19);
 - zdarzeń/działań niepożądanych o podłożu immunologicznym: jakiegokolwiek zdarzeń o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z infuzją (NNH=10), w tym o 3-4 st. nasilenia (NNH=32), 3-5 st. nasilenia (NNH=27); konieczności otrzymania ogólnoustrojowych kortykosteroidów z powodu zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym lub reakcji związanych z infuzją (NNH=23);
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia obrzęku obwodowego o 3 st. nasilenia (NT=77).

Najczęstszymi AEs: w 1-2 st. nasilenia ($\geq 30\%$ pacjentów którejkolwiek z grup) były niedokrwistość, nudności, zmęczenie, zaparcia; w 3 st. nasilenia ($\geq 20\%$ pacjentów którejkolwiek z grup) – obniżenie liczby neutrofilów i niedokrwistość; w st. 4. nasilenia – obniżenie liczby neutrofilów ($\geq 15\%$ pacjentów). Do najczęstszych ADRs ($\geq 30\%$ pacjentów którejkolwiek z grup) należały obniżenie liczby neutrofilów, niedokrwistość, obniżenie liczby płytek krwi i nudności. (Kelley 2023)

Szczegółowe wyniki dot. poszczególnych zdarzeń i działań niepożądanych dla terapii wnioskowanej w porównaniu do chemioterapii, w tym AEs o podłożu immunologicznym i analizy w subpopulacjach, znajdują się w rozdziale 5.2. AKL wnioskodawcy.

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

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Komentarz Agencji – w raporcie wskazano, że dla porównania z durwalumabem przyjęto technikę minimalizacji kosztów (tab. 20, str. 62). Zgodnie z mechaniką modelu stwierdzono, że jest to pełna analiza inkrementalna, z założeniem tożsamości przebiegu klinicznego (tj. sprowadzenie różnic do elementów kosztowych). Metodę, w ocenie analityków Agencji, zaimplementowano poprawnie, dlatego w dalszej części raportu nie kontynuowano przedstawiania założeń związanych z analizą minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

Za komparator dla terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (PEMgc) przyjęto:

- durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (DURgc).

Komentarz Agencji - w ramach analizy wnioskodawca przedstawił dodatkowo porównanie z gemcytabiną i cisplatyną (gc) w populacji z rozpoznaniem histopatologicznym innym niż gruczolakorak dróg żółciowych. W związku z modyfikacją zapisów programu lekowego na etapie wniosku refundacyjnego, w której zawężono kryteria włączenia do chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka dróg żółciowych, gc nie stanowi komparatora w analizowanym problemie decyzyjnym – istniejącą praktykę kliniczną stanowi leczenie DURgc.

Populacja docelowa

Dorośli z wcześniej nieleczonym, miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem dróg żółciowych (gruczolakorakiem [por. str. 9 AE wnioskodawcy – przyp. Agencji]).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono wyłącznie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) przyjmując perspektywę wspólną (NFZ+pacjent) jako tożsamą.

Horyzont czasowy

Dożywotni (40-letni) horyzont czasowy.

Model

Wnioskodawca dla celów oceny ekonomicznej wykorzystał model globalny stworzony *de novo* dla analizowanej technologii, który zbudowano w środowisku Microsoft Excel z użyciem narzędzi VBA (ang. *Visual Basic for Applications*) i zaadaptowano do warunków polskich poprzez modyfikacje skoroszytu i wprowadzenie lokalnych danych.

Do szacowania efektów zdrowotnych i kosztów w analizie kosztów użyteczności wykorzystano kohortowy model podzielonego czasu przeżycia (PSM, ang. *Partitioned Survival Model*), w którym efekty zdrowotne i koszty szacowane są na podstawie:

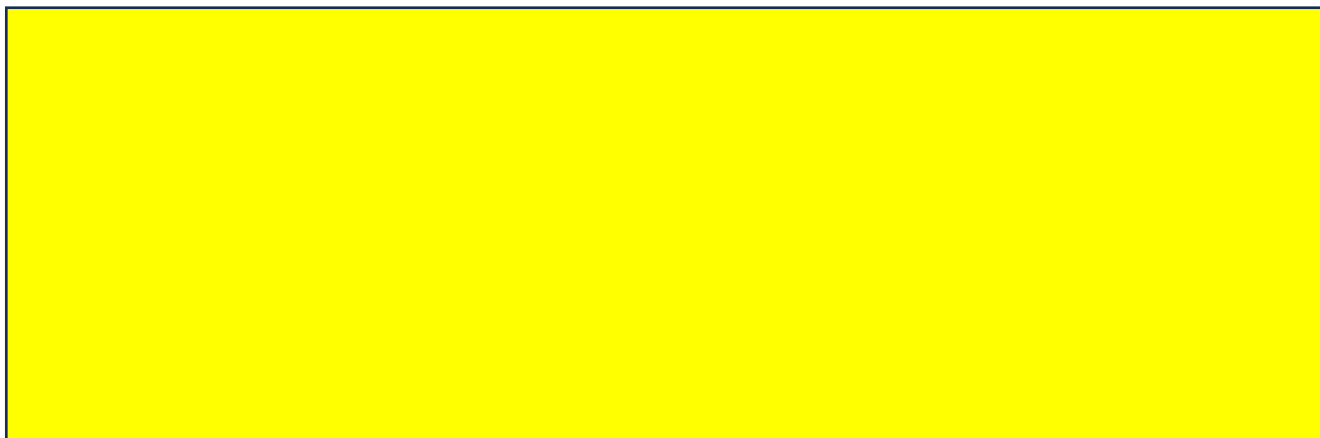
- przeżycia wolnego od progresji choroby (stan PFS) – zależny od krzywej PFS;
- przeżycia po progresji choroby (stan PD) – będący różnicą między krzywą OS i PFS
- czasu do wystąpienia zgonu (stan pochłaniający) – będący dopełnieniem krzywej OS do jedności.

Dodatkowo w modelu uwzględniono:

- czas trwania terapii – zależny od krzywej TTD (ToT w AE wnioskodawcy);
- prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- parametry użyteczności stanów zdrowia.

Przebieg modelu rozpoczyna się od włączenia do leczenia kohorty w stanie zdrowia przed progresją choroby (PFS). Następnie u chorych prowadzona jest terapia pierwszej linii – początkowo z zastosowaniem schematu PEMgc lub DURgc – w zależności od przypisania do ramienia interwencji lub komparatora, przez maksymalnie 8 cykli. Następnie chorzy, którzy nie doświadczyli progresji choroby kontynuują leczenie z zastosowaniem PEM w monoterapii – w przypadku ramienia interwencji lub DUR w monoterapii – w przypadku ramienia komparatora. W przypadku wystąpienia progresji choroby (stan PD) przyjęto różne odsetki chorych przyjmujących kolejną linię leczenia – w zależności od ramienia interwencji (50,6%) i komparatora (51,1%). Terapia po progresji kontynuowana jest przez średni okres trwania poszczególnych terapii (średnio 3 miesiące, pomijając niewykorzystywany schemat oksaliplatyna+kwas L-folinowy+fluorouracyl). Chorzy następnie obserwowani są do czasu wystąpienia zgonu, w momencie którego naliczany jest koszt zgonu.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 2. Schemat struktury modelu podzielonego czasu przeżycia w analizie wnioskodawcy (AE i model wnioskodawcy)

Efekt kliniczny, rozumiany jako QALY, szacowany jest głównie z uwzględnieniem:

- czasu przeżycia przed progresją;
- czasu przeżycia po progresji;
- przyjętej parametryzacji użyteczności stanów zdrowia – dla stanów PFS i PD, a także zdarzeń niepożądanych.

Cykl w modelu trwa jeden tydzień.

Uwzględniono korektę połowy cyklu.

Uwzględniono dyskontowanie:

- kosztów – 5% rocznie;
- efektów zdrowotnych – 3,5% rocznie.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 3. AE wnioskodawcy.

Ograniczenia dotyczące struktury modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

W analizie charakterystykę początkową pacjentów, w szczególności wiek, odsetek mężczyzn, masa i powierzchnia ciała, określono na podstawie informacji z badania *KEYNOTE-966*.

Tabela 20. Charakterystyka populacji docelowej w modelu (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Dane początkowe
Wiek, średnia	
Odsetek mężczyzn	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	
Średnia masa ciała [kg]	

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej, w szczególności:

- badania *KEYNOTE-966* – porównanie PEMgc vs gc
- badanie *TOPAZ-1* – porównanie DURgc vs gc
- metaanalizy ww. badań – materiały zamawiającego (analiza MAIC, [redacted]), [redacted], Wang 2024 i Xu 2025,

a także modelowania długoterminowego.

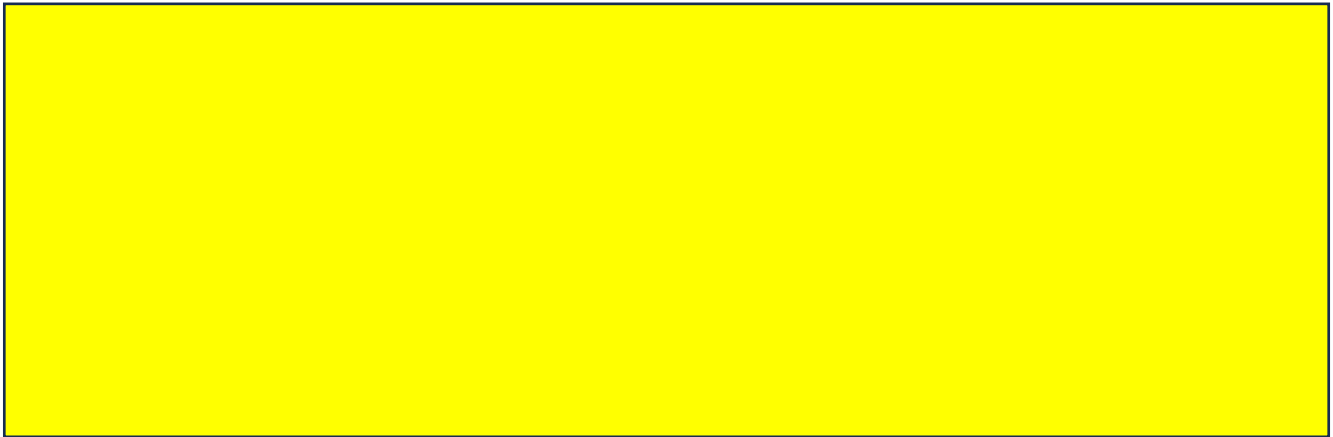
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Głównym parametrem określającym przebieg chorego w modelu jest czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).

Ryzyko określono na podstawie danych z badania KEYNOTE-966.

Dane ekstrapolowano w długim horyzoncie niezależnie od ramienia PEMgc i gc, z zastosowaniem standardowych modeli parametrycznych. Na podstawie kryteriów informacyjnych AIC i BIC przyjęto, jako najlepsze dopasowanie, ekstrapolację modelem [redacted].

Dla porównania ze schematem zawierającym durwalumab przyjęto $HR_{PFS} = [redacted]$.



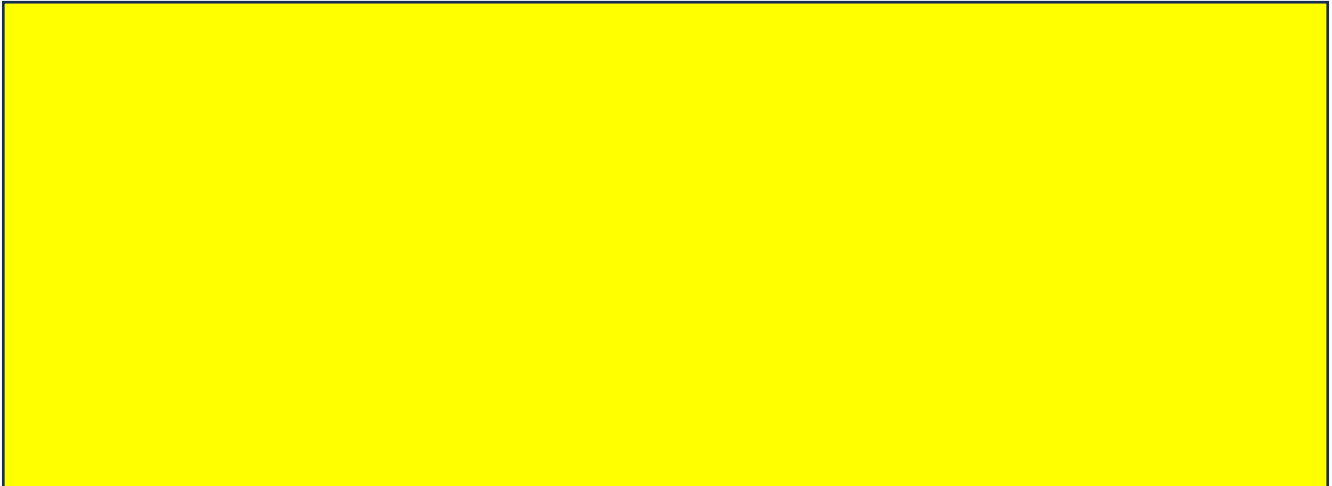
Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji choroby - ekstrapolacja długoterminowa (model wnioskodawcy)

Czas do przerwania terapii (TTD)

Ryzyko określono na podstawie danych z badania KEYNOTE-966.

Dane ekstrapolowano w długim horyzoncie niezależnie od ramienia PEMgc i gc, z zastosowaniem standardowych modeli parametrycznych. Na podstawie kryteriów informacyjnych AIC i BIC przyjęto, jako najlepsze dopasowanie, ekstrapolację modelem [redacted].

Dla porównania ze schematem zawierającym durwalumab przyjęto $HR_{TTD} = [redacted]$.

**Rysunek 4. Czas trwania leczenia - ekstrapolacja długoterminowa (model wnioskodawcy)**

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne podejścia dot. PFS i TTD uwzględniające nieistotne statystycznie różnice między pembrolizumabem i durwalumabem w oparciu o HR z porównań pośrednich.

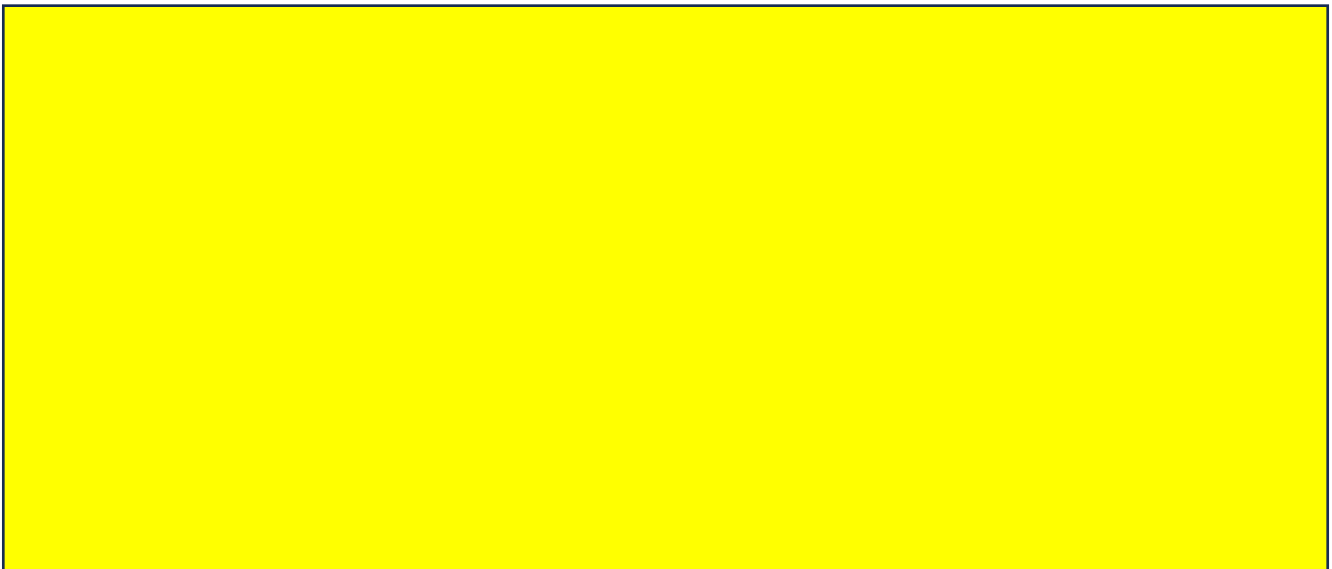
Śmiertelność i przeżycie całkowite (OS)

W modelu uwzględniono dwa rodzaje śmiertelności:

- przeżycie całkowite (OS) – określone na podstawie danych z badania klinicznego i ekstrapolacji;
- przeżycie w populacji generalnej – określone na podstawie tablic trwania życia (GUS 2024), stanowiące minimalne prawdopodobieństwo zgonu w modelu.

Ryzyko określono, podobnie jak PFS, na podstawie danych z badania KEYNOTE-966, niezależnie dla ramienia PEMgc i gc. Na podstawie kryteriów informacyjnych AIC i BIC przyjęto, jako najlepsze dopasowanie, ekstrapolację modelem [redacted].

Dla porównania z schematem zawierającym durwalumab przyjęto $HR_{OS} = [redacted]$.

**Zdarzenia niepożądane**

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych określono na podstawie badań KEYNOTE-966 i TOPAZ-1. Częstość wystąpienia zdarzeń u jednego pacjenta, udziału hospitalizacji dla danego zdarzenia oraz czas trwania zdarzenia określono na podstawie badania KEYNOTE-966. Zestawienie parametrów przedstawiono w tab. 9 AE wnioskodawcy (str. 42-43).

Uwzględnione koszty

W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt interwencji
- koszt komparatora
- koszt kolejnych linii leczenia
- koszt podania i monitorowania leczenia
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych
- koszt standardowej opieki medycznej
- koszt opieki końca życia

W oszacowaniach kosztów przyjęto średnią wycenę punktu rozliczeniowego w zależności od rozliczanego świadczenia – metodykę i współczynniki przedstawiono w tabeli 11. AE wnioskodawcy (str. 49).

Zużycie zasobów określono m.in. na podstawie badań KEYNOTE-966 i TOPAZ-1, treści proponowanego programu lekowego, a także założeń własnych wnioskodawcy.

Szczegółowe informacje i oszacowania przedstawiono w rozdziale 3.6 AE wnioskodawcy, poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych informacji dla poszczególnych grup kosztowych.

Koszt interwencji i komparatorów

W ramach analizy ekonomicznej zastosowano cenę produktu leczniczego Keytruda pozyskaną od podmiotu odpowiedzialnego.

Zaproponowano instrument podziału ryzyka (RSS) dla wnioskowanej technologii w postaci:

[Redacted]

Koszt durwalumabu określono na podstawie postępowań przetargowych (patrz – str. 52 AE wnioskodawcy).

Koszt chemioterapii (GEM, CIS) określono na podstawie średniego kosztu jednostkowego substancji czynnych w lipcu 2025 r. (na podstawie komunikatu DGL NFZ z dnia 24.10.2025).

Dodatkowo uwzględniono współczynnik intensywności dawki (RDI, ang. *relative dose intensity*), w zależności od porównania

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kosztów ocenianych technologii lekowych.

Tabela 21. Średni koszt za mg i za cykl oraz miesięczny (28 dni) stosowania technologii lekowych (opracowanie Agencji na podstawie AE i modelu wnioskodawcy)

Schemat	Substancja czynna	Dawka	Koszt za 1 mg [PLN]	Koszt za cykl [PLN]	RDI	Koszt za cykl korygowany o RDI [PLN]	Koszt miesięczny (28 dni) [PLN]
PEM _{gc} + monoterapia PEM	PEM bez RSS	200 mg	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	PEM z RSS		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
	GEM	1 000 mg/m ²	1,38	123,79	85,4%	105,72	135,44
	CIS	25 mg/m ²	0,31	28,16	90,7%	25,54	34,82
DUR _{gc} + monoterapia DUR	DUR	1 500 mg	13,50	16 872,00	100%	16 872,00	W skojarzeniu - 22 496,00 W monoterapii - 16 872,00
	GEM	1 000 mg/m ²	1,38	123,79	93,8%	116,12	148,76
	CIS	25 mg/m ²	0,31	28,16	93,8%	26,41	36,01

Koszt kolejnych linii leczenia

W analizie uwzględniono koszt leczenia kolejnej linii, która trwa ok. 3 miesiące. Substancje czynne, wraz z ich kosztem w przeliczeniu na cykl trwający 1 tydzień, przedstawiono w tabeli 16 AE wnioskodawcy.

Koszt podania i monitorowania leczenia

Koszt podania leków w programie lekowym przyjęto na podstawie Zarządzenia 9/2025/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. – świadczenie *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu 486,72 pkt* (861,49 PLN). Koszt podania leków z katalogu chemioterapii przyjęto na podstawie Zarządzenia 10/2024/DGL

Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia- świadczenie *hospitalizacja onkologiczna u dorosłych 557,00 pkt* (985,89 PLN)

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie określono na podstawie istniejącego ryczału:

- *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab) - 1 rok terapii – 3 265,60 pkt* (5 780,11 PLN)
- *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych (durwalumab) - 2 i kolejny rok terapii – 1 852,00 pkt* (3 278,04 PLN).

Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia poza programem lekowym określono na podstawie świadczenia *okresowa ocena skuteczności – 270,4 pkt* (478,61 PLN)

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W oszacowaniach uwzględniono koszt zdarzenia niepożądanego wymagającego hospitalizacji zgodnie z wyceną świadczenia JGP S06 *Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia*. Przyjęty koszt wynosi 5 856,48 PLN/zdarzenie. Nie uwzględniano kosztu zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji.

Koszt standardowej opieki medycznej

W modelu przyjęto dodatkowe, poza ryczałtem na monitorowanie, koszty opieki standardowej określone jako: konsultacja z lekarzem w ramach specjalistycznej wizyty ambulatoryjnej, badania podstawowe oraz tomografia komputerowa (koszt oszacowany na 21,40 PLN/cykl), a także koszt hospitalizacji naliczany w momencie progresji choroby (7 320,18 PLN).

Koszt opieki końca życia

W modelu uwzględniono koszt opieki paliatywnej naliczany w proporcji do liczby zgonów w danym cyklu – średni koszt przyjęty w modelu wynosi 18 847,08 PLN.

Użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia (HSU, ang. *health state utility*) przedstawiono w rozdziale 12.1 AE wnioskodawcy (str. 90-95).

Wartości stanów zdrowia

Dane dotyczące HSU użyte w analizie podstawowej pochodzą z badania KEYNOTE-966, które pozyskano kwestionariuszem EQ-5D-5L. Wagi użyteczności określono z zastosowaniem taryfy polskiej (Golicki 2019) na podstawie danych IPD pacjentów z badania (estymacje przedstawiono w rozdziale 12.4. AE wnioskodawcy (str. 108-110).

Dekrementy użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, podobnie jak wartości stanów zdrowia, określono na podstawie badania KEYNOTE-966. W analizie podstawowej nie uwzględniono oddzielnie dekrementów HSU wskazując na obecność informacji o zdarzeniach niepożądanych (i wycenie stanu zdrowia) w ramach wyceny stanu przed i po progresji. W analizie wrażliwości dekrementy uwzględniono jako dodatkowy parametr modelu.

Korekta o wiek chorych

Korektę o wiek, z uwzględnieniem zależności od płci, przeprowadzono zgodnie z wartościami obserwowanymi w polskiej populacji generalnej (Golicki 2021) z zastosowaniem modelu [REDACTED].

W tabeli poniżej przedstawiono dane przyjęte w AE wnioskodawcy.

Tabela 22. Użyteczności stanów zdrowia zastosowane w analizie wnioskodawcy (model wnioskodawcy)

Stan zdrowia	Wartość
Stany zdrowia	
Przed progresją (PFS)	[REDACTED]
Po progresji (PD)	[REDACTED]
Zgon	[REDACTED]
Dekrementy użyteczności stanów zdrowia	
Anemia	[REDACTED]
Obniżenie liczby neutrofilii we krwi	[REDACTED]
Obniżenie liczby płytek we krwi	[REDACTED]
Obniżenie liczby białych krwinek we krwi	[REDACTED]

Korekta o wiek pacjenta	
Model regresji	
Model – mężczyźni	
Model – kobiety	

Ograniczenia związane z przyjętymi założeniami i wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

W poniższej tabeli przedstawiono zdyskontowane wyniki zdrowotne uzyskane w drodze przeprowadzonego modelowania.

Tabela 23. Zestawienie wyników zdrowotnych uzyskanych w ramach modelowania (AE wnioskodawcy)

Miara	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
LY			
QALY			

W wyniku przeprowadzonych oszacowań stwierdzono [redacted] [redacted] względem przyjętych komparatorów w dożywotnym horyzoncie modelowania.

Wyniki ekonomiczne

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki ekonomiczne oraz różnice w koszcie dla ocenianej technologii i komparatorów w analizowanym problemie decyzyjnym z perspektywy NFZ w wariantach z RSS i bez RSS (wartości w nawiasie) w dożywotnym horyzoncie analizy.

Tabela 24. Zestawienie kosztów - perspektywa NFZ [w PLN] (opracowanie Agencji na podstawie modelu wnioskodawcy)

Grupa kosztów	Interwencja	Komparator	Wartość inkrementalna
Koszt leków (bez RSS)			
W tym PEM (bez RSS)			
Koszt podania i monitorowania			
Koszt standardowej opieki medycznej			
Koszt opieki końca życia			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			
Koszt kolejnej linii leczenia			
Koszt całkowity (bez RSS)			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEM_{gc} w miejsce DUR_{gc} jest [redacted] [redacted] w ocenianym horyzoncie analizy. Głównym czynnikiem mającym wpływ na wnioskowanie są koszty technologii lekowych.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem przedstawienia badania RCT wykazującego przewagę z przyjętym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ceny progowej zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (kalkulacja względem technologii o najkorzystniejszym współczynniku efektów i kosztów) Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych z perspektywy NFZ zgodnie z analizą wnioskodawcy.

Tabela 25. Zestawienie progowych cen dla analizowanej technologii (AE wnioskodawcy)

Wariant RSS	Progowa CZN zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia [PLN/opak,]
bez RSS	
z RSS	

W ocenie analityków Agencji powyższe ceny zostały oszacowane niewłaściwie. Cena zrównująca koszt stosowania leku powinna być odniesiona do dawkowania leku zgodnego z ChPL, tj. bez uwzględnienia parametru RDI – w przypadku obliczeń ceny zrównującej wnioskodawcy uwzględniany jest koszt [redacted] dawki PEM i 100% dawki DUR, co zaniża koszt stosowania ocenianej technologii stosowanej zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (por. – rozdział 5.3.1. Walidacja konwergencji, informacje z CDA-AMC).

Po skorygowaniu parametryzacji (zrównaniu RDI = 100% dla obu technologii, a także chemioterapii) oszacowane ceny zbytu netto wynikające z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji wynosi [redacted] PLN/opak.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Założenie

Niepewność parametryzacji testowano z uwzględnieniem trzech metod analizy – scenariuszowej, jednokierunkowej analizy wrażliwości (traktowanych wspólnie jako analizy deterministyczne) oraz probabilistycznej analizy wrażliwości.

W analizie deterministycznej przedstawiono 96 alternatywnych wariantów oszacowań – opis przedstawiono w rozdziale 3.8. AE wnioskodawcy (tabl. 19, str. 58-60).

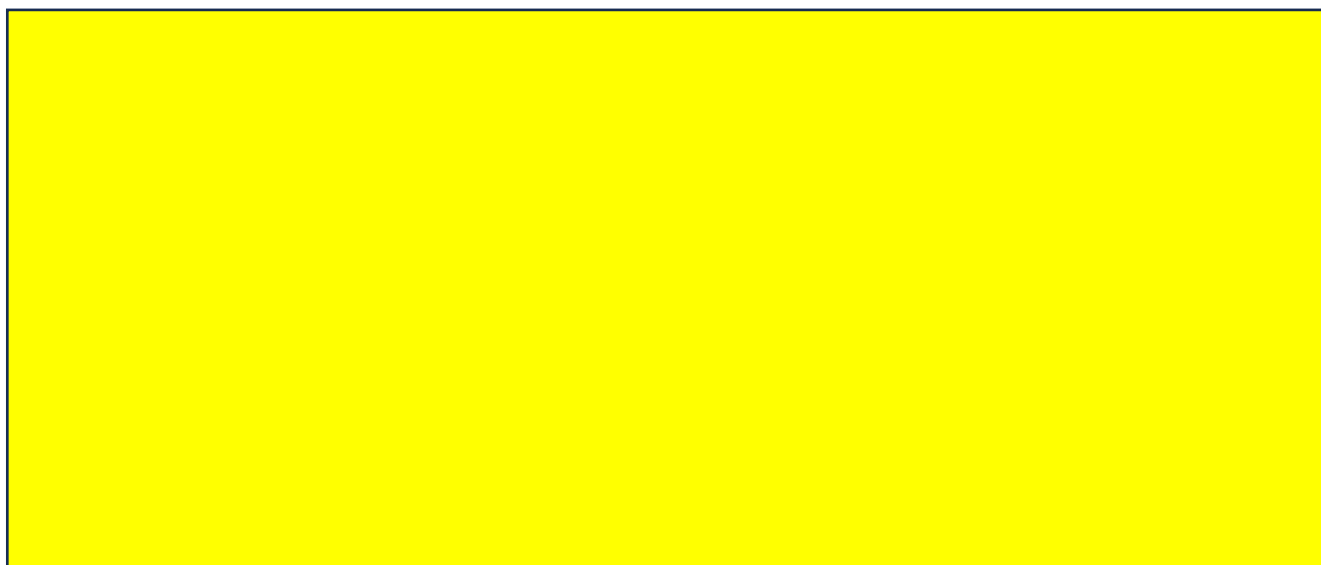
W ramach analizy probabilistycznej przeprowadzono 1 000 symulacji zgodnie z parametrami rozkładu:

- beta – w przypadku parametrów obustronnie ograniczonych;
- gamma – w przypadku parametrów przyjmujących wartość nie mniejsze niż 0;
- normalny/log-normalny – dla pozostałych parametrów, w zależności od symetryczności danych i zakresu parametrów.

Analiza scenariuszowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy nie stwierdzono zmiany wnioskowania dot. efektywności kosztowej (PEM_{gc} tańsze vs DUR_{gc}) w wariancie z RSS. Parametrami o najistotniejszym wpływie są: [redacted].

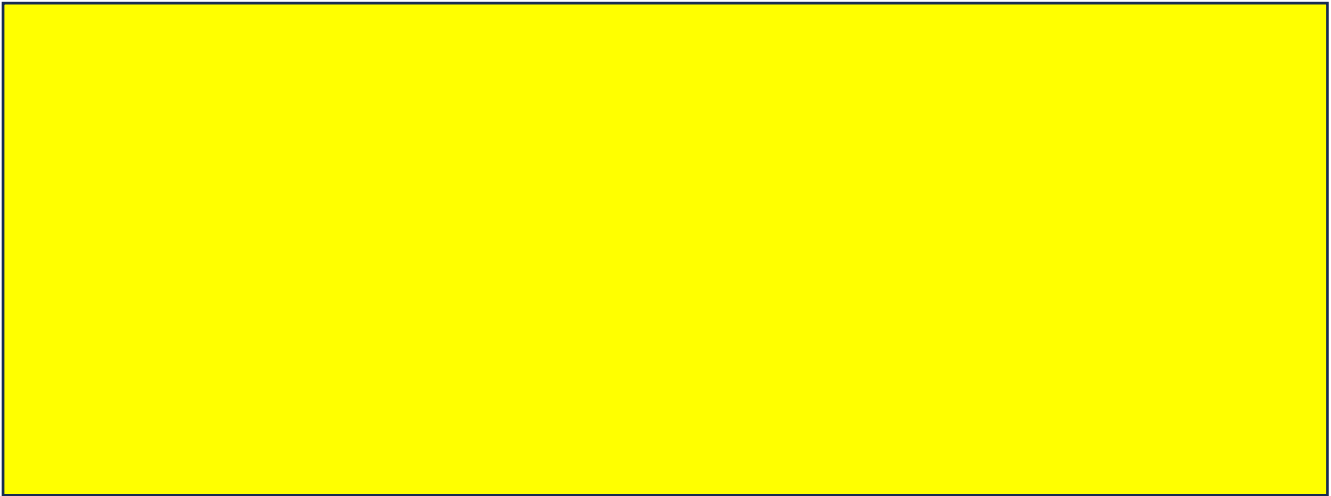
Poniżej przedstawiono wykres tornado z uwzględnieniem parametru NMB (ang. *net monetary benefit*, który pozwala na ocenę zmiany wnioskowania dot. technologii względem progu opłacalności w przypadku występowania zjawiska dominacji/ zdominowania). Analitycy Agencji zwracają uwagę na wynik uwzględnienia różnic względnych dla porównania z DUR_{gc} (trzeci wiersz), który oszacowano błędnie, co przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.



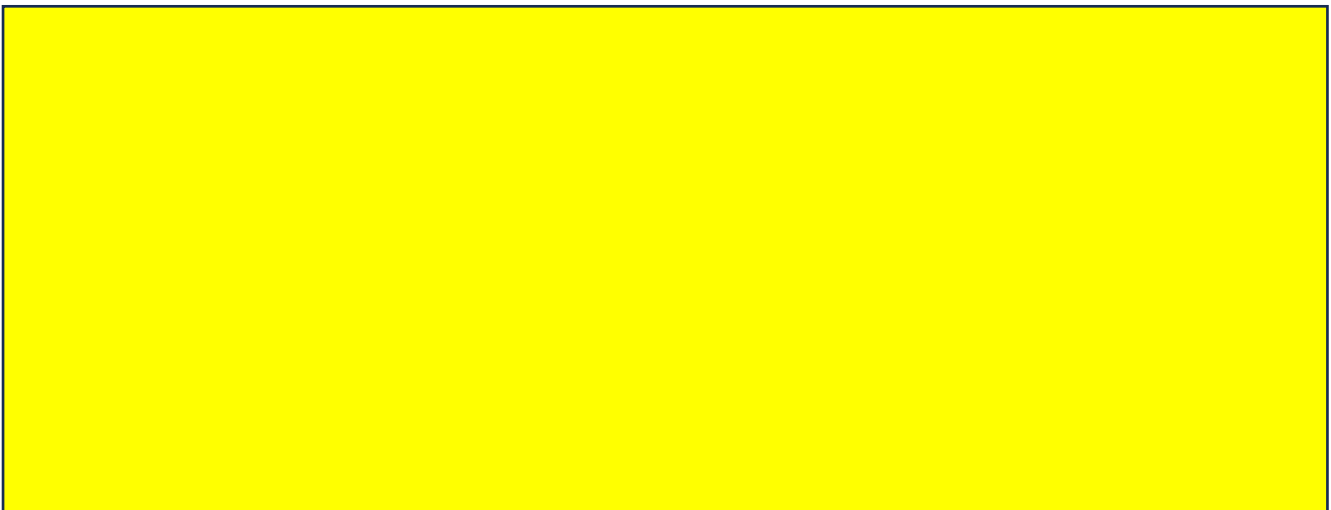
Rysunek 5. Wykresy tornado analizy deterministycznej – z RSS (model wnioskodawcy)

Probabilistyczna analiza wrażliwości.

Na poniższych wykresach przedstawiono rozrzut wyników na płaszczyźnie opłacalności dla wariantu z RSS oraz krzywe akceptowalności kosztów (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*). Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej wnioskowanej technologii wynosi 100% w wariancie z RSS.



Rysunek 6. Wykres rozrzutu wyników na płaszczyźnie opłacalności – z RSS (model wnioskodawcy)



Rysunek 7. Wykres krzywej akceptowalności kosztów (CEAC) – (model wnioskodawcy)

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	W ramach uzupełnienia o wymagania minimalne populację ograniczono do chorych z gruczolakorakiem dróg żółciowych.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W ramach uzupełnienia o wymagania minimalne populację ograniczono do chorych z gruczolakorakiem dróg żółciowych.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W ramach uzupełnienia o wymagania minimalne zmodyfikowano dawkowanie gemcytabiny do 8. cykli, tj. zgodnie z proponowanym programem lekowym.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni (40-letni) horyzont 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	Koszty 5%/rok, efekty zdrowotne 3,5%/rok
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Uwzględniono wartości obserwowane w badaniu KEYNOTE-966 po dopasowaniu do taryfy polskiej.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono pełną analizę wrażliwości.

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia założeń i struktury modelu

- Głównym ograniczeniem analizy podstawowej jest przyjęcie tożsamej skuteczności (wyrażonej jako OS i PFS) leku wnioskowanego i komparatora bez oceny niepewności wokół parametrów klinicznych. W ocenie analityków Agencji, uwzględniając odnalezione analizy ekonomiczne, należało przeprowadzić oszacowania z uwzględnieniem niepewności wyników, które przedstawiono w analizie klinicznej.
- Skuteczność określono na podstawie badania KEYNOTE-966, w którym możliwe było stosowanie gemcytabiny do zgonu, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub progresji choroby, natomiast w analizie, zgodnie z proponowanym programem lekowym, stosowanie gemcytabiny ograniczono do maksymalnie 8 cykli. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w suplemencie do badania Kelley 2023 (tabela S3) w ramieniu PEMgc zastosowano GEM w liczbie ≥ 10 cykli u 40%, ≥ 12 cykli – u 32%, a ≥ 20 cykli – u 12% chorych (wartości zbliżone są do liczby chorych stosujących PEM).
Ze względu na brak porównania skuteczności między chorymi stosującymi GEM powyżej i poniżej 8 cykli w badaniu KEYNOTE-966, nie można wskazać czy przeprowadzone modelowanie (z ograniczeniem do 8 cykli chemioterapii GEM), dostosowane wyłącznie w kontekście kosztów, jest właściwe dla ocenianego problemu decyzyjnego.
- W modelu przyjęto założenie, że tylko około połowa chorych (na podstawie badania KEYNOTE-966) stosowała terapię II linii. Powyższe ogranicza wnioskowanie dot. przeżycia całkowitego obserwowanego w populacji chorych po progresji i może niedoszacowywać populację, która będzie kontynuowała leczenie kolejnej linii i która powinna być obserwowana w dalszym horyzoncie w kontekście klinicznym.
- W nawiązaniu do powyższego w strukturze modelu zasadne byłoby modelowanie dodatkowej linii leczenia z zastosowaniem schematu FOLFOX (zalecany przez wytyczne PTOK 2025), który wykazał dodatkową skuteczność względem standardowego postępowania w zakresie przeżycia całkowitego (badanie ABC-06, Lamarca 2021). Pominięcie schematu w kontekście kosztów terapii II linii stanowi dodatkowe ograniczenie związane ze spójnością analizy.

Ograniczenia danych wejściowych

- Dane kliniczne wykorzystane do modelowania uwzględniają typy histologiczne inne niż gruczolakorak dróg żółciowych (patrz – AKL). Brak informacji o wpływie danych na parametryzację modelu.
- [REDACTED]
- Użyteczności stanów zdrowia:
 - Wartości podstawowe istotnie odbiegają od wartości obserwowanych w innych badaniach dot. ocenianego problemu decyzyjnego, w tym dla durwalumabu (TOPAZ-1).

- W modelu nie uwzględniono dalszego spadku użyteczności stanów zdrowia po pierwszej progresji choroby (uwzględniono wyłącznie koszty). W ramach parametryzacji powiązanej z czasem do zgonu stwierdzono istotnie wyższą dynamikę między pacjentami z przewidywanym czasem życia powyżej i poniżej 90 dni w pierwszej linii leczenia, co w kontekście klinicznego przebiegu choroby może odzwierciedlać spadki obserwowane w populacji z zaawansowaną chorobą. Należy także podkreślić, iż chorzy z zakończonym lub przerwany leczeniem mieli istotnie niższe wartości HSU względem pozostałej populacji (średnia ██████)
- W analizie podstawowej dekrementy użyteczności stanów zdrowia zaimplementowano w sposób łączny ze stanami zdrowia – w przypadku analizy wrażliwości, w celu uwzględnienia różnic między PEM i DUR w częstotliwości poszczególnych zdarzeń następuje podwójne naliczenie efektu.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych o ciężkości niższej niż stopnia 3.
- Uwzględniono częstość wykorzystania zasobów medycznych w ramach opieki standardowej na podstawie danych brytyjskich, co może nie odzwierciedlać warunków lokalnych.

Walidacja modelu

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i konwergencji. Wskazano na brak danych pozwalających na walidację zewnętrzną przeprowadzonego modelowania.

Wnioskodawca zadeklarował (str. 79 AE):

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

Procedurę technicznej weryfikacji modelu ekonomicznego przeprowadzono zgodnie z wytycznymi TECH-VER.

Nie przedstawiono równocześnie raportu z walidacji wewnętrznej oraz checklisty TECH-VER (Büyükkaramikli 2019)/ testu black-box dostępnych na stronie <https://github.com/nasuhcagdas/TECHVER>.

W ocenie analityków Agencji kalkulator funkcjonuje poprawnie w ocenianym zakresie analizy, tj. generuje logiczne wyniki na podstawie zaimplementowanych danych.

Struktura modelu jest skomplikowana (43 arkusze, w tym 38 dot. AE), jednocześnie przejrzysta (oddzielono arkusze dot. parametryzacji, silniki modelu, macierze przejść oraz arkusze wynikowe). Należy podkreślić liczne stosowanie zdefiniowanych nazw parametrów, co komplikuje weryfikację formuł, jednocześnie zastosowano dobre praktyki kodowania, np. stosowanie (wybiórcze) oddzielnych linii kodu w przypadku formuł warunkowych (por. = 'Drug Acquisition Costs'!X9 i = 'Drug Acquisition Costs'!AC9) jak i złe – np. stosowanie formuł JEŻELI.BŁĄD (nadpisujących parametry bez informacji o błędzie).

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie z odnalezionymi analizami farmakoekonomicznymi dotyczącymi ocenianego problemu decyzyjnego – wyszukiwanie i wyniki przedstawiono odpowiednio w rozdziale 12.2. oraz 6.2. AE wnioskodawcy. W kontekście analiz porównujących pembrolizumab z durwalumabem w cytowanych publikacjach technologia wnioskowana jest mniej skuteczna, lecz tańsza (Liu 2024, Kashiwa 2024, Zhu 2023) lub tańsza (CDA-AMC 2024, zacytowano różnicę w koszcie leków a nie koszcie leczenia).

W analizie CDA-AMC 2024 wskazano na liczne wątpliwości dot. porównywalnej skuteczności schematu PEMgc względem DURgc (*Should patients receiving pembrolizumab plus chemotherapy persist on treatment for longer and/or experience longer survival, greater health care costs could be accrued than for patients receiving durvalumab; therefore, a cost-utility analysis would be more appropriate than a CMA*, [str. 97]). Należy również podkreślić, iż analiza uwzględniała publicznie dostępną cenę DUR, bez uwzględnienia ewentualnego RSS w warunkach kanadyjskich.

W raporcie CDA-AMC 2024 wskazano również na brak zasadności stosowania odmiennego RDI dla porównywanych technologii w przypadku CMA:

*Fifth, the sponsor incorporated RDIs for durvalumab plus chemotherapy based on the **median RDI from the TOPAZ-1 trial** and RDIs for pembrolizumab plus chemotherapy based on **the mean RDI from the KEYNOTE-966 trial**. Since the sponsor submitted a CMA instead of a cost-utility analysis, in which the underlying assumption is similar efficacy and safety for durvalumab plus chemotherapy, **it is inappropriate to use different measures of central tendency** (i.e., mean RDIs versus median RDI) between the 2 treatment options. Also, the consideration of RDI is complex, as this parameter can be influenced by several factors. The dose received by a patient may differ from the full planned dose of the drug due to dose delays,*

missed doses, dose reductions to manage toxicity, or subsequent dose re-escalation; each of these has differing impacts on drug costs. The clinical expert input received by CDA-AMC noted there is no reason for treatment compliance, dose delays, dose reductions to manage toxicity, or dose re-escalations to differ between the 2 regimens based on the evidence from the KEYNOTE-966 and TOPAZ-1 studies.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Założenia

W ramach obliczeń Agencji przedstawiono 3 scenariusze analizy podstawowej, w której:

- 1) Uwzględniono RDI = 100% dla wszystkich leków;
- 2) Uwzględniono realny RSS dla DUR
- 3) Uwzględniono modelowanie różnic w efektach zdrowotnych między PEM i DUR.

Efektywny koszt produktu leczniczego Imfinzi

W trakcie opracowywania analizy weryfikacyjnej pozyskano informację dot. decyzji refundacyjnych dla leku Imfinzi (durwalumab) stosowanego w analizowanym wskazaniu, zgodnie z którą:

[Redacted content]

co powinno

być uwzględnione przy wnioskowaniu o efektywności kosztowej technologii.

Modelowanie różnic w efektach zdrowotnych między PEM i DUR

W celu oszacowania wpływu niepewności wokół parametrów dot. skuteczności klinicznej w obliczeniach Agencji uwzględniono parametryzację związaną z przeprowadzoną metaanalizą sieciową – scenariusz DSA67 wnioskodawcy – poprzez wybór opcji NMA (Ref: Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabine PFS) - Final w komórkach ='Efficacy Selection'!C11 oraz ='Efficacy Selection'!C17. Nie uwzględniano dodatkowo dekrementów HSU związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, ze względu na możliwość podwójnego naliczenia wartości (patrz – komentarz Agencji w rozdziale 5.3.1.).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie scenariuszy wykorzystanych w reanalizie Agencji.

Tabela 27. Opis scenariuszy analizy krokowej Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1	RDI zgodnie z założeniami wnioskodawcy	RDI=100% dla wszystkich technologii	Uwzględnienie kosztu schematu terapeutycznego zgodnego z ChPL
2	Koszt DUR=11,25 zł/mg	████████████████████	Efektywny koszt DUR
3	Brak różnic w skuteczności	Uwzględnienie różnic w skuteczności na podstawie NMA	Brak porównania bezpośredniego wskazującego na tożsamość efektów klinicznych między PEM i DUR

Wyniki analiz Agencji

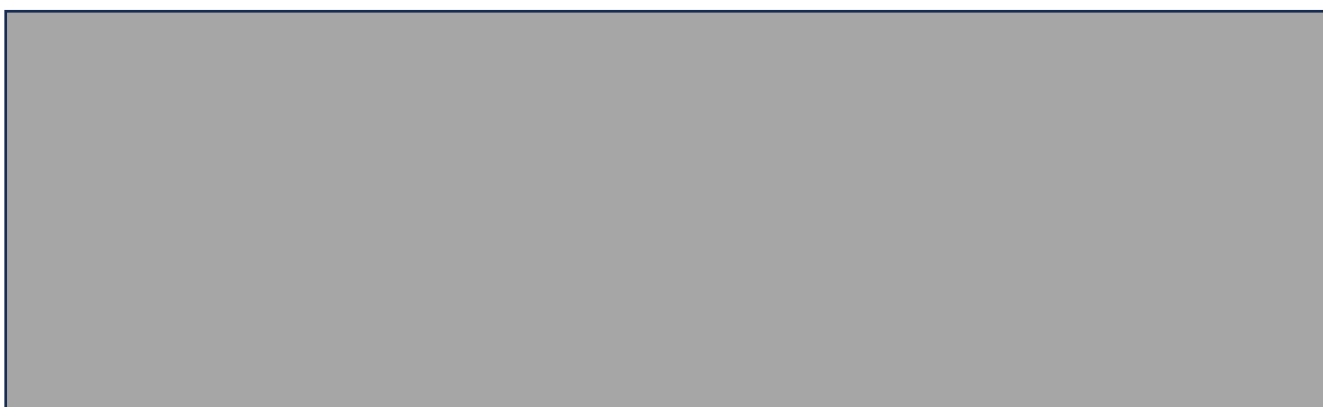
Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań Agencji. Ze względu na modyfikację podejścia, które uwzględniła różnice w skuteczności między PEM i DUR dla wariantu 3. oraz łącznego jako główne przyjęto oszacowanie ceny progowej zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4, tj. zgodnie z obowiązującym progami opłacalności. Oszacowanie łączne stanowi wariant preferowany Agencji.

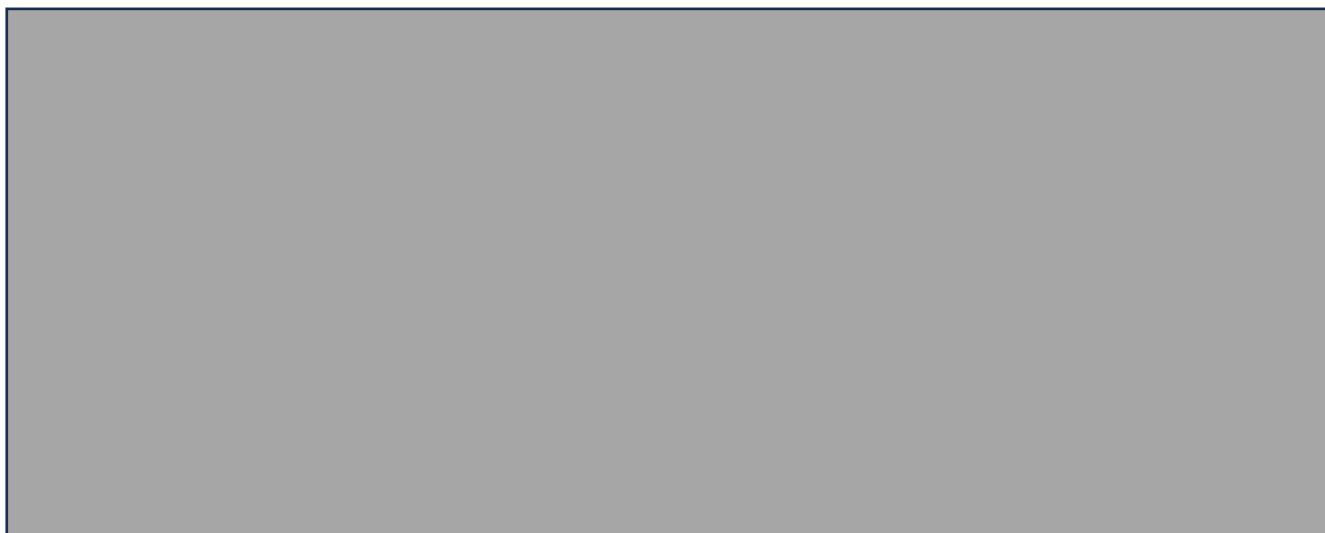
Tabela 28. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki farmakoekonomiczne oraz ceny progowe, z RSS (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	ΔKoszt [zł]	ΔQALY	ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN/opak.]	
				zgodnie z §5 ust. 6 pkt 3 (art. 13 ust. 3)	zgodnie z §5 ust. 2 pkt 4 (próg opłacalności)
BC wnioskodawcy	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
1	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
2	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
3	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Łącznie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, w wariantcie preferowanym Agencji, ██████████, ██████████ Oszacowana progowa cena zbytu netto wynosi ██████████, natomiast cena zgodna z art. 13. ust. 3. ustawy wynosi ██████████. Obie oszacowane ceny są istotnie niższe względem oszacowanych przez wnioskodawcę.

Poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości z uwzględnieniem wariantu łącznego.





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

Perspektywa

Analiza wpływu na budżet (AWB) została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy, zakładający rozpoczęcie refundacji leku Keytruda w 2026 r.

Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model wykonany w programie Microsoft Excel, umożliwiający porównanie wydatków z perspektywy NFZ w scenariuszu istniejącym (brak refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu) oraz nowym (refundacja pembrolizumabu w raku dróg żółciowych od 2026 r.), w prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym wariancie liczebności populacji, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanego RSS. Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc, założono równomierne włączanie pacjentów. Model umożliwia także przeprowadzenie obliczeń dla scenariuszy rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Charakterystyka populacji

Charakterystykę populacji przyjęto w analizie zgodnie z danymi wejściowymi analizy ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2. Dane wejściowe do modelu).

Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z RDŻ leczonych gemcytabiną i cisplatyną w latach 2018-2022. W związku z niestwierdzeniem w powyższych danych istotnego trendu czasowego ($p=0,074$), jako prognozę przyjęto średnią liczbę pacjentów w tych latach (■ pacjentów rocznie dla obydwu lat analizy). W analizie wrażliwości przetestowano scenariusze z uwzględnieniem: trendu czasowego danych, średniej liczby pacjentów z lat 2020-2022 oraz prognozy opartej na danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) (każdy w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym liczebności populacji).

W analizie założono, iż do leczenia technologią wnioskowaną kwalifikować się będzie ■ pacjentów stosujących chemioterapię opartą na gemcytabinie i cisplatynie. Zgodnie z danymi KRN za lata 2016-2020 przyjęto odsetek pacjentów z gruczolakorakiem wynoszący 92%. Na podstawie danych refundacyjnych NFZ za 2024 r. dla durwalumabu przyjęto, że stosowany jest on u 100% pacjentów z gruczolakorakiem dróg żółciowych (w analizie wrażliwości testowano wartość ■). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy

Etap oszacowania	I rok	II rok	Źródło
Liczba pacjentów z RDŻ leczonych gemcytabiną i cisplatyną	■	■	Dane NFZ za lata 2018-2022
- w tym: pacjenci kwalifikujący się do leczenia pembrolizumabem (■)	■	■	Założenie
- w tym: pacjenci z gruczolakorakiem (92%)	■	■	Dane KRN za lata 2016-2020
- w tym: pacjenci leczeni durwalumabem (100%)	■	■	Uchwała Rady NFZ nr 6/2025/IV

Udziały w rynku

Przyjęto docelowy udział leku wnioskowanego w rynku wynoszący [redacted] populacji pacjentów leczonych durwalumabem (w wariancie prawdopodobnym) i liniowy wzrost w horyzoncie czasowym analizy, tj. przejście [redacted].

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono analogiczne dane kosztowe jak w analizie ekonomicznej (patrz rozdział 5.1.2. Dane wejściowe do modelu).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty durwalumabu i chemioterapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków i monitorowania skuteczności leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty durwalumabu i chemioterapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków i monitorowania skuteczności leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty durwalumabu i chemioterapii	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty podania leków i monitorowania skuteczności leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne	<u>14,0</u>	<u>39,7</u>		

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego liczebności populacji oraz dla 90 innych scenariuszy analizy wrażliwości. Wybrane wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny i maksymalny (wybrane wyniki)

Wariant	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne inkrementalne [mln PLN]		
Prawdopodobny	/ 14,0	/ 39,7
Minimalny	/ 6,4	/ 18,2
Maksymalny	/ 25,4	/ 72,2
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]		
Prawdopodobny	/	/
Minimalny	/	/
Maksymalny	/	/

Spośród pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości (uwzględniających RSS) największy wpływ na wzrost wyników analizy (tj. zmniejszenie prognozowanych oszczędności NFZ) miało:

- Przyjęcie liczebności populacji pacjentów stosujących chemioterapię opartą na gemcytabinie i cisplatynie na podstawie alternatywnych źródeł danych (dane KRN, trend czasowy danych, średnia z lat 2020-2022) w ich wariantach minimalnych
- Przyjęcie względnej intensywności dawki (RDI) dla pembrolizumabu wynoszącej 100%

Natomiast największy wpływ na obniżenie wyników analizy (tj. zwiększenie oszczędności NFZ) miało:

- Przyjęcie liczebności populacji pacjentów stosujących chemioterapię opartą na gemcytabinie i cisplatynie na podstawie alternatywnych źródeł danych (trend czasowy danych, średnia z lat 2020-2022) w ich wariantach maksymalnych
- Uwzględnienie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS) dla durwalumabu względem pembrolizumabu poprzez korektę o nieistotny statystycznie HR pochodzący z porównań pośrednich

Wpływ pozostałych scenariuszy na wyniki analizy był mniejszy niż . W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości Wnioskodawcy nie dochodzi do zmiany wnioskowania z analizy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
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	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Oszacowania dotyczące liczby zrefundowanych opakowań pembrolizumabu przedstawione w AWB są spójne z załączoną do wniosku deklaracją dostaw.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca zaprezentował wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego liczebności populacji oraz analizę wrażliwości.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Szacunki dotyczące liczebności populacji i przejmowania udziałów przedstawione w AWB Wnioskodawcy są zbieżne z uzyskanymi opiniami ekspertów.

W związku z oparciem analizy na danych pochodzących z analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej Wnioskodawcy, mają zastosowanie zidentyfikowane ograniczenia dotyczące tych analiz opisane w odpowiednich rozdziałach niniejszej AWA.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest nieuwzględnienie realnej ceny technologii lekowej obecnie refundowanej we wnioskowanym wskazaniu, tj. durwalumabu. Z tego względu przeprowadzono obliczenia własne (patrz rozdział 6.3.2. Obliczenia własne Agencji).

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem ceny durwalumabu z RSS na podstawie decyzji refundacyjnej, zgodnie z informacjami otrzymanymi od MZ.

Szczegółowe wyniki (tylko dla wariantu z RSS dla pembrolizumabu) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ z RSS [mln PLN]	
		I rok	II rok
Scenariusz istniejący	Koszty wnioskowanego leku	■	■
	Koszty sumaryczne	■	■
Scenariusz nowy	Koszty wnioskowanego leku	■	■
	Koszty sumaryczne	■	■

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ z RSS [mln PLN]	
		I rok	II rok
Koszty inkrementalne	Koszty wnioskowanego leku	■	■
	Koszty sumaryczne	■	■

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Ankietowani przez Agencje eksperci nie zgłosili uwag do programu lekowego.

Jednocześnie, w związku z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. M. Krzakowskiego, MZ zwróciło się do Agencji z prośbą o przedstawienie stanowiska, czy zawężenie kryterium kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem wyłącznie do przypadków gruczolakoraka dróg żółciowych jest w ocenie Agencji uzasadnione.

W opinii eksperta klinicznego dr n. med. Wiesława Bala (konsultant wojewódzki w dz. onkologii klinicznej), do którego Agencja skierowała prośbę o odpowiedź na powyższe pytanie właściwym terminem byłby „rak dróg żółciowych”, natomiast inny ekspert - dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz (konsultant wojewódzka w dz. onkologii klinicznej) udzieliła odpowiedzi: „[...] tak, gdyż gruczolakorak występuje w ok. 92% raków przewodów żółciowych”.

W ChPL dla leku Keytruda wskazanie obejmujące tę jednostkę chorobową sformułowane jest jako „rak dróg żółciowych”. Wytyczne kliniczne nie odnoszą się do specyficznego typu histologicznego raka dróg żółciowych, wszystkie odnalezione wytyczne (NCCN, ESMO, PTOK) zawierają zalecenia stosowania pembrolizumabu w „raku dróg żółciowych”.

Natomiast z informacji przekazanych przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na wymagania minimalne wynika, że

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Irlandia - www.ncpe.ie

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.11.2025 przy zastosowaniu słów kluczowych: *pembrolizumab* i *keytruda*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2024, CADTH 2024 i G-Ba 2024) i jedną rekomendację negatywną (HAS 2024). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na przewagę pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią nad samą chemioterapią w zakresie przeżycia całkowitego (wyniki badania KEYNOTE-966) oraz niższy koszt pembrolizumabu w porównaniu do durwalumabu. Odnaleziono jedną rekomendację negatywną (dot. wcześniejszego dostępu do terapii), w której zwrócono uwagę na dostępność innej terapii w postaci durwalumabu oraz brak dowodów na przewagę pembrolizumabu nad durwalumabem. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Agencje NICE³, SMC⁴, NCPE⁵, AWMSG⁶ i PBAC⁷ nie przeprowadziły oceny wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Rekomendacja*
<p>HAS 2024 (Francja)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna (27.03.2024) odnośnie do finansowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym miejscowo zaawansowanym rakiem dróg żółciowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Postęp terapeutyczny w porównaniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatyną, biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wykazanie wyższości pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z samym połączeniem gemcytabiny i cisplatyny w badaniu RCT KEYNOTE-966 pod względem całkowitego czasu przeżycia (główny punkt końcowy), – niewielki, ale znaczący efekt, z absolutną różnicą w medianie OS wynoszącą 1,8 mies. przy stratyfikowanym HR=0,83 [95%CI: 0,72; 0,95], – braku wykazania wyższości w zakresie PFS i ogólnego wskaźnika odpowiedzi, – brak formalnych wniosków, które można wyciągnąć z wyników badań eksploracyjnych dotyczących II-rzędowych punktów końcowych, w tym jakości życia, – akceptowalny profil bezpieczeństwa, – częściowo zaspokojoną potrzebę medyczną poprzez dostępne alternatywy oraz zmiany w zaleceniach dotyczących leczenia zaawansowanego RDŻ. Komisja uznała, że Keytruda (pembrolizumab), podobnie jak Imfinzi (durwalumab), zapewnia niewielką poprawę jakości świadczeń medycznych (ASMR IV) w porównaniu z chemioterapią gemcytabiną + cisplatyną w leczeniu 1. rzutu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego RDŻ. <p>Rekomendacja negatywna (21.03.2024) odnośnie do udzielenia zgody na wcześniejszy dostęp dla leku specjalistycznego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu „w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym miejscowo zaawansowanym rakiem dróg żółciowych”.</p>

³ Brak możliwości oceny - Agencja nie przeprowadziła oceny zasadności finansowania pembrolizumabu stosowanego z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu nieleczzonego zaawansowanego raka dróg żółciowych u dorosłych z uwagi na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta966>).

⁴ Brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny (<https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-non-sub-smc2683/>).

⁵ Nie odnaleziono rekomendacji na stronie internetowej NCPE.

⁶ Nie odnaleziono rekomendacji na stronie internetowej AWMSG.

⁷ Nie odnaleziono rekomendacji na stronie internetowej PBAC.

Organizacja, rok	Rekomendacja*
	<p><u>Uzasadnienie:</u> Istnieje już odpowiednie leczenie w rozpatrywanym wskazaniu, ponieważ inna immunoterapia preparatem Imfinzi (durwalumab) jest dostępna w ramach wczesnego dostępu od 22 września 2022 r. Nie ma dostępnych danych wskazujących na przewagę pembrolizumabu nad durwalumabem w zakresie rozpatrywanym w niniejszej ocenie.</p>
<p>CADTH 2024 (Kanada)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna dla refundacji pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na gemcytabinie w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (w tym raka wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, w tym mieszanego raka wątrobowokomórkowego i raka dróg żółciowych). Dodatkowe kryteria to nieoperacyjna lub przerzutowa choroba w momencie wstępnej diagnozy lub ponad 6 miesięcy po zakończeniu wcześniejszej terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej nieopartej na gemcytabinie, w dobrym stanie sprawności. Z refundacji wykluczeni są pacjenci z rakiem brodawki Vatera.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyniki badania KEYNOTE-966: przewaga pembrolizumabu skojarzonego z gemcytabiną i cisplatyną nad gemcytabiną i cisplatyną pod kątem wydłużenia OS. Niższy koszt pembrolizumabu w porównaniu do durwalumabu.</p>
<p>G-Ba 2024 (Niemcy)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna odnośnie do zastosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych u dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wykazano niewielką dodatkową korzyść przy uwzględnieniu poniższych aspektów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Śmiertelność - Korzyść w zakresie całkowitego przeżycia. - Zachorowalność - Utrata apetytu, zmęczenie, żółtaczką oraz skutki uboczne leczenia - Jakość życia związana ze zdrowiem - Brak różnic istotnych dla oceny korzyści - Skutki uboczne - Brak różnic istotnych dla oceny korzyści

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Belgia	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bułgaria	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Chorwacja	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cypr	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czechy	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dania	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Estonia	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Finlandia	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Francja	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Grecja	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hiszpania	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Holandia	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Irlandia	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Islandia	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liechtenstein	NIE	nd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Litwa	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łotwa	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Malta	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Niemcy	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Norwegia	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Portugalia	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rumunia	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowacja	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Słowenia	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwajcaria	NIE	nd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Szwecja	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Węgry	TAK	NIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Włochy	TAK	TAK	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Keytruda jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) w wskazaniu „w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych”.

Z informacji przekazanych przez wnioskodawcę wynika, że „w przypadku informacji dotyczących instrumentów/umów podziału ryzyka dla leku w poszczególnych państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Stowarzyszenia Wolnego Handlu (EFTA), w odniesieniu do wskazanych w nim informacji na temat zastosowanych/zawartych instrumentów/umów podziału ryzyka, [REDACTED]

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®). W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD). Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2025 (modyfikacja: październik 2025)
Analiza Kliniczna	PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®) W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH. ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ. Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2025 (modyfikacja: październik 2025)
Analiza ekonomiczna	Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych. ANALIZA EKONOMICZNA. Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2025 (aktualizacja: październik 2025)
Analiza wpływu na budżet	Keytruda® (pembrolizumab) w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną w leczeniu chorych z rakiem dróg żółciowych. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA. Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, czerwiec 2025 (aktualizacja: październik 2025)
Uzupełnienie analiz	PEMBROLIZUMAB (PRODUKT LECZNICZY KEYTRUDA®) W SKOJARZENIU Z GEMCYTABINĄ I CISPLATYNĄ, W LECZENIU PIERWSZEGO RZUTU MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB Z PRZERZUTAMI RAKA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH. UZUPEŁNIENIE. Centrum HTA Sp. z o.o., Kraków, październik 2025

Badania pierwotne i wtórne

KEYNOTE-966

Kelley 2023	Kelley RK, Ueno M, Yoo C i wsp. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4
NCT04003636	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04003636
Finn 2023	Finn RS, Ueno M, Yoo C i wsp. 133MO Pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) compared with gem/cis alone for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): updated efficacy and safety from KEYNOTE-966. <i>Annals of oncology</i> , 2023, 34, S1523. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.269
Pelzer 2023	Pelzer U, Kelley RK, Yoo C i wsp. Pembrolizumab (pembro) plus gemcitabine and cisplatin (gem/cis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): results from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-966 study. <i>Oncology research and treatment</i> , 2023, 46, 61-62
Ueno 2024	Ueno M, RS Finn, Yoo C i wsp. KEYNOTE-966: 3-year follow-up for pembrolizumab (pembro) + gemcitabine and cisplatin (gem/cis) vs placebo (pbo) + gem/cis for patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). <i>Annals of oncology</i> , 2024, 35, S1459-S1460. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.163

Opracowania wtórne

Wang 2024	Wang BC, Kuang BH, Lin GH i wsp. Durvalumab and pembrolizumab in advanced biliary tract cancer: a reconstructed patient-level mimic head-to-head comparative analysis. <i>Front Immunol</i> . 2024 Dec 23;15:1497415. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1497415
Wang 2025	Wang J, Xu Y, Hong B i wsp. 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 trials. <i>World Journal of Surgical Oncology (United Kingdom)</i> 23, nr 1 (2025): 228. 2034862450. https://doi.org/10.1186/s12957-025-03877-0
Xu 2025	Xu R, Zhou J, Yang J i wsp. First-line systemic therapy and sequencing options in advanced biliary tract cancer: A systematic review and network meta-analysis. <i>Biosci Trends</i> . 2025 Jan 14;18(6):555-562. Supplement : https://www.biosciencetrends.com/supplementaldata/229

Badania dodatkowe

NCT03260712	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03260712
Robinson 2024	Robinson MD, Wheatley R, Foster L i wsp. Intrahepatic Cholangiocarcinoma With Extrahepatic Metastasis and High Tumor Mutation Burden: Case of Complete Pathological Response to Cisplatin/Gemcitabine/Pembrolizumab. <i>JCO Precis Oncol</i> 2024 Apr;8:e2300572.
Sasaki 2025	Sasaki M, Satake T, Shibuki T i wsp. 378eP Pembrolizumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An initial analysis of real-world experience. <i>Annals of Oncology (Netherlands)</i> 36, nr Supplement 1 (2025): S145EP – S146. 2039311064. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.393

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2024	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0344_Final_Recommendation.pdf [dostęp: 06.11.2025]
------------	--

ESMO 2024 Vogel A, Ducreux M. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer. ESMO Open, Vol. 10, Issue 1, January 2025, 104003. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104003>

G-Ba 2024 <https://www.g-ba.de/beschluesse/6666/> [dostęp: 06.11.2025]

HAS 2024 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/keytruda_voies_biliaires_decision_et_avisct_ap321.pdf [dostęp: 06.11.2025]

NCCN 2025 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20670_KEYTRUDA_voies_biliaires_PIC_INS_AvisDef_CT20670.pdf [dostęp: 06.11.2025]

NCCN 2025 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Biliary Tract Cancers. Version 2.2025 — July 2, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf [dostęp: 03.11.2025]

PTOK 2025 Krzakowski M, Potemski P i in. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach dróg żółciowych. Onkol. Prakt. Klin. Edu. 2025;11(2):79-98.

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (10.2025)

Krawczyk 2025 Rak dróg żółciowych. Interna – Mały Podręcznik. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.6.7>. [dostęp: 13.11.2025]

CDA-AMC 2024 CDA-AMC. Pembrolizumab (Keytruda): Indication: In combination with gemcitabine-based chemotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced unresectable or metastatic biliary tract carcinoma. Canadian Journal of Health Technologies. 2024;4(11):1-119

Lamarca 2021 Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthony A, Maraveyas A, Iveson T, Waters JS, Hobbs C, Barber S, Ryder WD, Ramage J, Davies LM, Bridgewater JA, Valle JW; Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):690-701

Zhu 2023 Zhu Y, Liu K, Zhu H. Immune checkpoint inhibitor for patients with advanced biliary tract cancer: A cost-effectiveness analysis. Liver International 2023;43(10):2292-2301.

Kashiwa 2024 Kashiwa M, Maeda H. Comparative Cost-Effectiveness of Gemcitabine and Cisplatin in Combination with S-1, Durvalumab, or Pembrolizumab as First-Line Triple Treatment for Advanced Biliary Tract Cancer. J Gastrointest Cancer. 2024;55(4):1569-1580

Büyükkaramikli 2019 Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. Pharmacoeconomics. 2019;37(11):1391-1408

Liu 2024 Liu R, Zhao Y, Shi F, Zhu J, Wu J, Huang M, Qiu K. Cost-effectiveness analysis of immune checkpoint inhibitors as first-line therapy in advanced biliary tract cancer. Immunotherapy. 2024;16(10):669-678.

Golicki 2021 Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021;131:484-486.

AWA OT.423.1.35.2023 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego: Imfinzi (durwalumab) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i uzgodnionej treści programu lekowego: „Leczenie chorych na raka dróg żółciowych (ICD 10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/091/AWA/91_AWA_OT.423.1.35.2023%20Imfinzi_BIP_REO_PTR.pdf