



**Rekomendacja nr 194/2025
z dnia 16 grudnia 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego
B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)
lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii za pomocą pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną co najmniej do poziomu kosztu terapii za pomocą durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną.

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie obejmuje stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (PEMgc) w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych.

Obecnie w programie lekowym B.5. w analizowanej populacji dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem durwalumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną (DURgc).

Schematy PEMgc i DURgc są zalecane w wytycznych postępowania klinicznego w pierwszej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (PTOK 2025, ESMO 2024 i NCCN 2025).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii ze stosowaniem DURgc. Wnioskowanie opiera się na wynikach porównania pośredniego.

Zgodnie z wynikami oszacowań własnych Agencji stosowanie PEMgc w miejsce DURgc

W ramach obliczeń własnych Agencji z uwzględnieniem

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, wytyczne praktyki klinicznej, dostępne dowody naukowe, wyniki obliczeń własnych Agencji w zakresie analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet oraz warunkowo pozytywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem obniżenia kosztu terapii za pomocą PEMgc co najmniej do poziomu kosztu terapii za pomocą DURgc (tj. do poziomu ceny zbytu netto wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oszacowanej w ramach obliczeń własnych Agencji).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126; proponowana cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej (1143.0, Pembrolizumab).

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych (RDŻ) to najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Czynniki ryzyka: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, 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, okołownękowy i dystalny. U większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć kształtuje się na poziomie 5–10%.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w analizowanej populacji dostępne i refundowane jest leczenie z wykorzystaniem DURgc (w programie lekowym B.5.).

Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab (kod ATC L01FF02) 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, wzmacniając odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T.

Dnia 11.12.2023 r. miało miejsce rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Keytruda do leczenia skojarzonego z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych.

Leczenie RDŻ w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną to podanie leku w infuzji dożylniej w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Po zakończeniu podawania chemioterapii pembrolizumab podawany jest w monoterapii. Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego należy podać maksymalnie 8 cykli chemioterapii. Pembrolizumab podawany jest m.in. do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Aktualnie wnioskowany produkt leczniczy jest refundowany w ramach szeregu programów lekowych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii ze stosowaniem DURgc. W ramach analizy skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem oraz bez dopasowania.

W ramach porównania pośredniego uwzględniono pierwotne badanie z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PEMgc w porównaniu z gc w 1. linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami RDŻ, w którym [REDACTED] (KEYNOTE-966) oraz pierwotne badanie z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DURgc w porównaniu z gc w 1. linii leczenia u pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub z przerzutami gruczolakorakiem dróg żółciowych (TOPAZ-1).

Skuteczność

Porównanie pośrednie PEMgc vs DURgc

[REDACTED]

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie PEMgc vs DURgc

[REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenie przeprowadzonej analizy klinicznej dotyczy braku badań bezpośrednio oceniających porównywane technologie medyczne.

W badaniu KEYNOTE-966 włączano pacjentów z RDŻ ogółem, bez zawężenia typu nowotworu do gruczolaka. Z danych przekazanych przez Wnioskodawcę wynika, iż [REDACTED] Dodatkowo w badaniu nie było ograniczenia co do liczby stosowanych cykli gemcytabiny, podczas gdy w uzgodnionym programie lekowym jest to maksymalnie 8 cykli.

Szczegółowe opisy, istotne ograniczenia i wyniki włączonych do AKL badań oraz porównań pośrednich przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej i analizach Wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS), [REDACTED]

[REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzona analiza jest tożsama analizie minimalizacji kosztów - przyjęto założenie o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych technologii. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym Wnioskodawcy interwencja jest [REDACTED] – oszacowany koszt różniący wyniósł [REDACTED]

Oszacowana cena zbytu netto (CZN) wynikająca z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z założeniami Wnioskodawcy, w wariantcie z RSS wynosi [REDACTED]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z przedłożonej analizy klinicznej: brak badań bezpośrednio porównujących PEMgc i DURgc. Dodatkowym ograniczeniem przedstawionej analizy jest nieuwzględnienie realnej ceny technologii lekowej obecnie refundowanej we wnioskowanym wskazaniu, tj. durwalumabu oraz założenia dotyczące uwzględnionego współczynnika intensywności dawki (ang. relative dose intensity, RDI).

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji zastosowano odmienne podejście do uwzględnionego współczynnika RDI, kosztów DUR oraz implementacji danych klinicznych.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami, uwzględniającymi wszystkie zmodyfikowane parametry, wnioskowana interwencja jest [REDACTED], względem komparatora.

[REDACTED]. 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.)

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na [REDACTED] w I roku oraz [REDACTED] w II roku.

Wyniki analizy Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach wnioskowanego wskazania spowoduje zmianę wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 14,0 mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 39,7 mln PLN w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy jest nieuwzględnienie realnej ceny technologii lekowej obecnie refundowanej we wnioskowanym wskazaniu, tj. durwalumabu.

Obliczenia własne Agencji

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Agencja zwraca uwagę na brak uwzględnienia w kryteriach kwalifikacji uzgodnionego programu lekowego określeń dotyczących nieoperacyjnego charakteru miejscowo zaawansowanego RDŻ. Kryterium nieoperacyjności jest wskazane w ramach wskazania rejestracyjnego (ChPL Keytruda).

Biorąc pod uwagę zapisy ChPL Keytruda, odnalezione wytyczne kliniczne i dostępne dowody naukowe, zawężenie kryterium kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem wyłącznie do przypadków gruczolakoraka dróg żółciowych w ocenie Agencji nie jest uzasadnione. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie przedstawili jednoznacznego stanowiska w tej kwestii. Należy także podkreślić, iż w analizach HTA Wnioskodawcy oraz Analizie Weryfikacyjnej Agencji nie określono skutków ekonomicznych finansowania pembrolizumabu w populacji pacjentów z RDŻ o typie histologicznym innym niż gruczolakorak dróg żółciowych.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Schematy PEMgc oraz DURgc są zalecane w wytycznych postępowania klinicznego, z najwyższą siłą rekomendacji, w pierwszej linii leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem dróg żółciowych (PTOK 2025, ESMO 2024 i NCCN 2025).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2024, CADTH 2024 i G-Ba 2024) i 1 rekomendację negatywną wydaną przez HAS w 2024 r., która dotyczyła wczesnego dostępu do ocenianej technologii. 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, która dotyczyła wczesnego dostępu do terapii. W rekomendacji zwrócono uwagę na dostępność innej terapii w postaci durwalumabu oraz brak dowodów na przewagę pembrolizumabu nad durwalumabem.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 września 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1446.2025.17.DWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 178/2025 z dnia 15 grudnia 2025 r.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 178/2025 z dnia 15 grudnia 2025 roku w sprawie oceny 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).
2. Raport numer DAS.423.1.7.2025. 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). Data ukończenia: 5 grudnia 2025 r.