



Rekomendacja nr 15/2026

z dnia 4 lutego 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego
B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”.

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie dotyczy stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem (PEM+AXI) w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania medycznego, preferowane opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu obejmują: aksytynib z pembrolizumabem, kabozantynib z niwolumabem, ipilimumab z niwolumabem, lenwatynib z pembrolizumabem i kabozantynib w monoterapii (NCCN 2026). Schematy zawierające niwolumab są obecnie refundowane w przedmiotowym programie lekowym i stanowią technologie alternatywne dla technologii ocenianej.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej (AKL) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab skojarzony z aksytynibem z wybranymi komparatorami tj. niwolumabem z kabozantynibem (NIV+CAB) oraz niwolumabem z ipilimumabem (NIV+IPI). Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego, na podstawie którego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby. W ocenie bezpieczeństwa leczenia odnotowano natomiast istotne statystycznie różnice, na niekorzyść analizowanej interwencji, w porównaniu pośrednim względem NIV+IPI (m.in. w zakresie częstości występowania jakichkolwiek AEs 3-5 stopnia). Należy zauważyć, że porównanie pośrednie charakteryzuje się ograniczeniami, a wnioskowanie co do względnej skuteczności i bezpieczeństwa nie jest pewne.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną (CMA), wnioskowana interwencja jest tańsza [redacted] od NIV+CAB oraz droższa [redacted] od NIV+IPI. Zwraca się uwagę, że ze względu na odnotowane w AKL różnice w skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych interwencji bardziej adekwatną techniką analityczną byłaby analiza użyteczności kosztów (CUA).

Ponadto, według analizy wpływu na budżet wnioskodawcy finansowanie pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków w I roku [redacted] oraz ze zmniejszeniem wydatków płatnika w II roku refundacji [redacted]. Na powyższe oszacowania mają jednak wpływ alternatywne założenia, w tym dotyczące [redacted].

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz oraz negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości finansowanie ocenianej technologii w przedmiotowym programie lekowym uznaje się za niezasadne.

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 fiole., GTIN: 05901549325126; cena zbytu netto: [redacted]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.10) w istniejącej grupie limitowej (1143.0, Pembrolizumab).

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) to trzeci pod względem zachorowalności nowotwór złośliwy układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych.

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet (wliczając nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2022 r. w Polsce odnotowano 5 439 nowych przypadków raka nerki.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator wskazano niwolumab z kabozantynibem (NIV+CAB) oraz niwolumab z ipilimumabem (NIV+IPI).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (ang. PD-1, programmed cell death-1).

Produkt leczniczy Keytruda w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Oceniane wskazanie jest jednym ze wskazań rejestracyjnych leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab względem wybranych komparatorów w ocenianym wskazaniu (NIV+CAB, NIV+IPI).

Do analizy włączono badanie kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z aksytynibem, w porównaniu z monoterapią sunitynibem, stosowanych u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (KEYNOTE-426).

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego (metodą Buchera), uwzględniając badania skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (1 RCT NIV+IPI vs SUN; 1 RCT NIV+CAB vs SUN).

Do analizy klinicznej włączono ponadto 5 opracowań wtórnych oraz 3 badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE), które dotyczyły stosowania PEM+AXI u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie pośrednie: PEM+AXI vs NIV+IPI i NIV+CAB

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEM+AXI vs NIV+IPI w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego (OS), czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz w zakresie odpowiedzi na leczenie (ORR), w tym odpowiedzi całkowitej oraz częściowej.

Podobnie, w porównaniu pośrednim PEM+AXI vs NIV+CAB, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami w odniesieniu do OS i PFS. Odnotowano natomiast istotną statystycznie różnicę, na niekorzyść PEM+AXI, w zakresie ORR dla mediany okresu obserwacji obejmującej ok. 67 miesięcy (RR=0,71 [95% CI: 0,52; 0,98]).

Opracowania wtórne

Według rankingu SUCRA, w przeglądzie Monteiro 2020, schemat PEM+AXI uzyskał najwyższe prawdopodobieństwo przyniesienia korzyści, zarówno w zakresie OS, jak i PFS (znajdował się powyżej schematu NIV+IPI, natomiast ranking nie uwzględniał schematu NIV+CAB). W analizie Niewada 2022

schemat PEM+AXI zajął trzecie miejsce zarówno pod względem OS, jak i PFS – za schematami PEM+LEN (pembrolizumab + lenwantynib) oraz NIV+CAB. Z kolei w przeglądzie Yanagisawa 2024 najwyższe prawdopodobieństwo korzyści w zakresie PFS i ORR uzyskał schemat PEM+LEN, natomiast PEM+AXI zajmował w obu kategoriach czwarte miejsce, za m.in. terapiami NIV+CAB oraz trójkowym schematem NIV+CAB+IPI.

RWE

Wśród pacjentów rasy białej, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu, dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,8 miesiąca, mediana OS wyniosła 29,3 mies., natomiast mediana PFS 14,9 mies. Obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 71,6% pacjentów (95%CI: 60,1; 83,2) (Geynisman 2024).

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 7,2 miesiąca mediana OS nie została osiągnięta dla terapii PEM+AXI. Mediana czasu trwania leczenia i czasu do rozpoczęcia kolejnego leczenia dla PEM+AXI wyniosła odpowiednio 10,8 miesięcy i 14,6 miesięcy (Shah 2023).

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie: PEM+AXI vs NIV+IPI i NIV+CAB

Nie obserwowano IS różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa dla porównania PEM+AXI vs NIV+CAB.

W porównaniu pośrednim PEM+AXI vs NIV+IPI odnotowano istotne statystycznie wyniki na niekorzyść ocenianej interwencji w zakresie częstości występowania jakichkolwiek AEs 3-5 stopnia (RR = 1,45; 95% CI: [1,25; 1,69]). Istotnie częściej występowały również biegunka (RR = 2,89; 95% CI: [1,39; 6,02]), nadciśnienie (RR = 28,50; 95% CI: [11,22; 72,37]), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR = 54,50; 95% CI: [7,31; 406,50]).

Opracowania wtórne

W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że niektóre schematy (np. PEM+LEN, NIV+IPI+CAB) wiązały się z większym ryzykiem działań niepożądanych, jednocześnie najlepszy profil tolerancji miał schemat NIV+IPI. Nie przedstawiono bezpośrednich wniosków dotyczących PEM+AXI.

RWE

Dla mediany obserwacji wynoszącej 17,8 miesiąca łącznie zdarzenia niepożądane odnotowano u 25,4% (17/67) pacjentów (Geynisman 2024).

W badaniu Guida 2024 klinicznie istotne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 70% (19/170) pacjentów po rozpoczęciu leczenia skojarzonego PEM+AXI. Zarejestrowano jedno zdarzenie niepożądane stopnia 5. stopnia o charakterze hepatotoksycznym, uznane za związane z leczeniem.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem z wybranymi komparatorami (NIV+CAB oraz NIV+IPI). Wnioskowanie opiera się na mniej wiarygodnym porównaniu pośrednim. Ograniczenia związane z oceną uwzględnionych badań zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej stosowanie terapii PEM+AXI [REDACTED] jest tańsze [REDACTED] od NIV+CAB (392 756,19 PLN) oraz droższe [REDACTED] od NIV+IPI (233 657,90 PLN).

W analizie wrażliwości, [REDACTED] obserwowano zmianę wnioskowania tj. terapia PEM+AXI [REDACTED] była droższa w porównaniu do NIV+CAB.

Ograniczenia

Jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów. Zwraca się uwagę, że nie wykazano równorzędności terapeutycznej, dodatkowo w ramach porównania pośredniego odnotowano różnice w zakresie niektórych wyników (ORR dla okresu 67,2 miesiąca czy wybrane punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa). Ze względu na powyższe, zasadne byłoby przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów (CUA).

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. Oszacowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

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).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANE] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) spowoduje zmianę wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - 32 811 302 PLN w I roku refundacji;
 - 80 924 831 PLN w II roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w wariantach z RSS wynosi [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności założeń dotyczących liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku analizowanych technologii. Należy również podkreślić, że na wnioskowanie z analizy ma wpływ przyjęcie alternatywnych założeń dotyczących [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i Stanowisku Rady Przejrzystości.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (NCCN 2026) w I linii leczenia jasnokomórkowego RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) schematy preferowane obejmują stosowanie aksytynibu z pembrolizumabem, kabozantynibu z niwolumabem, ipilimumabu z niwolumabem, lenwatynibu z pembrolizumabem i kabozantynibu. Do pozostałych rekomendowanych opcji terapeutycznych należą schemat aksytynib z awelumabem oraz w monoterapii: pazopanib, sunitynib lub w szczególnych przypadkach aksytynib.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono trzy dokumenty rekomendacji refundacyjnych wydane przez HAS 2020 (pozytywna), CDA-AMC 2020 (pozytywna warunkowa), NICE 2020 (negatywna). Uwzględniono ponadto ocenę przeprowadzoną przez G-BA/ IQWiG 2020 (korzyści przeważają nad ryzykiem).

Rekomendacje zostały wydane w 2020 roku i obejmowały ocenę w oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy KEYNOTE-426, w którym porównywano terapię pembrolizumabem w połączeniu z aksytynibem z monoterapią sunitynibem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21 października 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1906.2025.13.KKL), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”, 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 11/2026 z dnia 2 lutego 2026 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”. Analiza weryfikacyjna OTAP.423.2.1.2025.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2026 z dnia 2 lutego 2026 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”.