



Rekomendacja nr 8/2026

z dnia 21 stycznia 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego
B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-
przełykowego (ICD-10: C15-C16)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)”, bezpłatnie w istniejącej grupie limitowej, **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie dotyczy stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny w pierwszej linii leczenia HER2 dodatniego zaawansowanego lub przerzutowego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 .

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania medycznego w ocenianym wskazaniu, immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie stanowi preferowaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia systemowego (NCCN, ESMO).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-811 oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu dodanego do trastuzumabu i chemioterapii w porównaniu do samego trastuzumabu z chemioterapią, w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych, obejmujących przeżycie całkowite (OS) i przeżycie bez progresji choroby (PFS).

Według analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu, jako terapii dodanej do leczenia standardowego (trastuzumabu i chemioterapii), jest opłacalne kosztowo tj. szacowany współczynnik ICUR wynosi [REDACTED] i nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Zwraca się jednak uwagę na zidentyfikowane ograniczenia przeprowadzonej analizy, które mają wpływ na wnioskowanie dotyczące efektywności kosztowej terapii. [REDACTED]

[REDACTED] Wobec powyższego uzasadnione jest pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka przedstawionego przez wnioskodawcę.

W ocenie wzięto pod uwagę również wyniki analizy wpływu na budżet, które wskazują, że finansowanie produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu, spowodowałoby dodatkowe wydatki płatnika w wysokości ok. [REDACTED] w pierwszym roku i ok. [REDACTED] w drugim roku refundacji.

Biorąc pod uwagę negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości oraz wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, w tym niepewność założeń analizy ekonomicznej i dodatni wpływ na budżet płatnika publicznego, finansowanie ocenianej technologii w przedmiotowym programie lekowym uznaje się za zasadne jedynie pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia.

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; cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.58) w istniejącej grupie limitowej 1143.0, Pembrolizumab.

Problem zdrowotny

Rak żołądka (ICD-10: C16) i połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) są nowotworami złośliwymi przewodu pokarmowego. Najczęściej występującym (ok. 90% rozpoznai) typem histologicznym jest gruczolakorak (rak gruczolowy żołądka).

HER2 występuje fizjologicznie na błonie komórkowej komórek nabłonkowych wielu narządów, w tym żołądka. Szacuje się, że do około 20% nowotworów żołądka cechuje się nadekspresją HER2. Guzy HER2-dodatnie są związane z gorszym przeżyciem i/lub cechami kliniczno-patologicznymi, takimi jak przerzuty do węzłów chłonnych, wyższy stopień zaawansowania choroby lub obecność przerzutów odległych.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w latach 2015-2022 liczba zachorowań na raka żołądka w Polsce wynosiła ok. 5–6 tys. przypadków rocznie, przy czym około 3-4 tys. u mężczyzn i 2 tys. u kobiet.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator wskazano trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią, z wykorzystaniem 5-fluorouracylu i cisplatyny (schemat FP) lub kapecytabiny i oksaliplatyny (schemat CAPOX).

Pembrolizumab stanowi terapię dodaną do schematu leczenia aktualnie refundowanego (trastuzumab z chemioterapią).

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 trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Oceniane wskazanie jest jednym ze wskazań rejestracyjnych leku (rejestracja w tym wskazaniu: 2023 r.).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu dodanego do trastuzumabu i chemioterapii z pochodnymi fluoropirymidyny i platyny, w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (KEYNOTE-811).

W badaniu KEYNOTE-811 pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i przeżycie całkowite (OS).

Do analizy klinicznej włączono ponadto 2 opracowania wtórne (o krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR II). Nie zidentyfikowano badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE).

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

Skuteczność

Pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia (PEM+ SoC) vs placebo + trastuzumab + chemioterapia PLC + SoC), badanie KEYNOTE-811

Przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji (analiza końcowa, DCO 20.03.2024).

Subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (CPS $\geq$ 1)

Wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść pembrolizumabu (PEM+SoC) względem terapii standardowej (PLC+SoC) w zakresie wpływu na OS i PFS oraz częstość odpowiedzi ORR:

- OS: 20,1 mies. vs 15,7 mies.; HR=0,79 (95% CI: 0,66; 0,95), p = 0,006
- PFS: 10,9 mies. vs 7,3 mies.; HR = 0,72 (95% CI: 0,60; 0,87), p=bd.
- ORR: 73,2% vs 58,4%; RB¹ = 1,25 (95% CI: 1,11; 1,41), p = 0,0002, NNT = 7.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do zmian jakości życia mierzonej za pomocą EORTC QLQ-STO22 (ból) oraz EQ VAS.

Opracowania wtórne

Przeglądy systematyczne uwzględniały wyniki badania KEYNOTE-811.

Bezpieczeństwo

Pembrolizumab + trastuzumab + chemioterapia (PEM+ SoC) vs placebo + trastuzumab + chemioterapia PLC + SoC), badanie KEYNOTE-811

Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły prawie u wszystkich pacjentów (99% w grupie PEM+SoC i 100% w grupie PLC+SoC).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami interwencji i komparatora w zakresie częstości występowania: AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem (TRAEs) ogółem, ciężkich TRAEs, TRAEs prowadzących do zgonu, TRAEs prowadzących do zaprzestania stosowania dowolnego leku oraz AEs szczególnego zainteresowania (AESI) 5. stopnia.

Istotnie statystycznie częściej w grupie interwencji względem grupy kontrolnej występowały TRAEs 3–5. stopnia (59% vs 51%), AESI ogółem (40% vs 25%), ciężkie AESI (11% vs 4%), AESI 3–4. stopnia (11% vs 3%) oraz AESI prowadzących do zaprzestania leczenia (8% vs 4%).

Do najczęstszych TRAEs dowolnego stopnia nasilenia raportowanych w RCT KEYNOTE-811 należały: biegunka (47% w grupie PEM+SoC vs 42% w grupie PLC+SoC), nudności (44% w grupie PEM+SoC vs 44% w grupie PLC+SoC) oraz niedokrwistość (31% w grupie PEM+SoC vs 32% w grupie PLC+SoC). Spośród wszystkich TRAEs istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano w zakresie zmniejszenia masy ciała. Pozostałe TRAEs występowały na porównywalnym poziomie w obu grupach.

Ograniczenia

Zwraca się uwagę, że w badaniu KEYNOTE-811 w skład chemioterapii dwulekowej wchodziły terapie skojarzone: oksaliplatyna + kapecytabina (CAPOX) oraz cisplatyna + 5-fluorouracyl (FP). Jednocześnie zgodnie z zapisami programu lekowego możliwym do zastosowania jest również schemat uwzględniający leukoworynę, 5-fluorouracyl oraz oksaliplatynę (FOLFOX), który nie był stosowany w badaniu KEYNOTE-811.

Ponadto nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczących pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



¹ RB: korzyść względna

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [REDACTED] (527 406 PLN/QALY bez RSS).

Wartość ICUR z RSS nie przekracza progu opłacalności (244 821 zł/QALY) z ustawy o refundacji.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii PEM+SoC wynosi ok. [REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku Keytruda (pembrolizumab) wynosi: [REDACTED]

Ograniczenia

W ocenie Agencji przyjęte w modelu wnioskodawcy wartości [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, na niepewność wyników analizy ma wpływ długoterminowa ekstrapolacja dostępnych danych, zwłaszcza w odniesieniu do czasu przeżycia OS.

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 nie 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).

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

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

- bez uwzględnienia RSS:
 - 40 041 066 PLN w I roku refundacji;
 - 89 215 316 PLN w II roku refundacji.

- z uwzględnieniem RSS:

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

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności założeń co do wielkości populacji docelowej oraz udziałów w rynku analizowanych technologii.

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 (2025) i ESMO (2024) immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią oparta na związkach platyny i fluoropirymidynie stanowi preferowaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia systemowego HER2-dodatniego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 $\geq$ 1 wg CPS.

Wytyczne Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Żołądka z 2022 r. zalecają leczenie systemowe obejmujące trastuzumab w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyną u pacjentów z zaawansowanym, nieresekcyjnym rakiem żołądka wykazującym ekspresję HER2 (wytyczne nie odnoszą się do terapii pembrolizumabem w skojarzeniu trastruzumabem i chemioterapią).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć dokumentów rekomendacji refundacyjnych wydanych przez CDA-AMC 2024, NICE 2024, SMC 2024, NCPE 2025 i HAS 2025.

We Francji (HAS) wydano decyzję zezwalającą na wcześniejszy dostęp dla leku Keytruda. Komisja uznała, że wnioskowane wskazanie jest poważną, rzadką i wyniszczającą chorobą, a dotychczas stosowane leczenie nie stanowi odpowiedniej opcji terapeutycznej.

W uzasadnieniu pozytywnej decyzji wydanej przez CDA-AMC podkreślono, że pacjenci przyjmujący pembrolizumab osiągnęli lepsze wyniki w zakresie przeżycia i opóźnienia progresji choroby. W rekomendacji zawarto jednak warunki, w tym konieczność obniżenia ceny leku.

W rekomendacjach negatywnych (NICE 2024, SMC 2024, NCPE 2025) zwrócono uwagę na brak efektywności kosztowej pembrolizumabu w porównaniu do standardowej opcji terapeutycznej.

Uwzględniono ponadto ocenę przeprowadzoną przez G-BA/ IQWiG 2024, w której stwierdzono, że dodatkowa korzyść ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem, 5-fluorouracylem i cisplatyną w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-dodatniego raka gruczolowego żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS $\geq$ 1, nie została udowodniona.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3 listopada 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1892.2025.15.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)”, 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 4/2026 z dnia 19 stycznia 2025 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)”.

Piśmiennictwo

1. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: zgodnym z zapisami programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)”. Analiza weryfikacyjna OTOW.423.2.4.2025.

2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2026 z dnia 19 stycznia 2025 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)”.