



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 4/2026 z dnia 19 stycznia 2026 roku
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)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126), we wskazaniu: skojarzenie 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 , w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml), 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 , w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego (ICD-10: C15-C16)”.

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. 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 mikrośrodkowisku guza.

Problem zdrowotny

Gruczołakorak jest najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego (GC/GEJC). Dane KRN wskazują, że stanowi on piątą najczęstszą przyczynę zgonu z powodu nowotworów u mężczyzn w Polsce. U kobiet rak żołądka plasuje się na 7. miejscu pod względem umieralności z powodu nowotworów. Wg danych GLOBOCAN, w 2022 roku, w Polsce rozpoznano blisko 7 tys. nowych przypadków. Dane WHO z 2024 r. wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności w przeliczeniu na 100 tys. osób u polskich pacjentów z GC (w tym GEJC) w latach 2010–2021, wykazywał tendencję spadkową.

Usunięcie wczesnej postaci raka rokuje bardzo dobrze (ok. 90% przeżyć 5-letnich), w przeciwieństwie do raka zaawansowanego, w którym przeżywalność 5-letnia wynosi 10–15%. Rozpoznanie raka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego powinno być potwierdzone przede wszystkim badaniem histopatologicznym wycinków, pobranych podczas gastroskopii lub laparoskopii/laparotomii, określającym typ histologiczny zmiany oraz stan receptorów HER2.

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 większym stopniem złośliwości i krótszym przeżyciem.

Dowody naukowe

W analizie uwzględniono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne KEYNOTE-811, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią opartą na pochodnej flouropirymidyny (5-fluorouracyl, kapecytabina) i platyny (cisplatyna, oksaliplatyna), w porównaniu z trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnej flouropirymidyny i platyny, w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim gruczołakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Badanie objęło około 600 pacjentów.

Wyniki badania KEYNOTE-811 w podgrupie pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wg CPS $\geq 1\%$ oraz w populacji ITT wykazały istotne statystycznie wydłużenie PFS u pacjentów leczonych PEMBRO+SoC (tj. PEMBRO+TRAS+CHT) w porównaniu do otrzymujących PLC+SoC (tj. TRAS+CHT). Dla mediany czasu obserwacji 50,2 mies., mediana PFS wyniosła 10,9 mies. w ramieniu PEMBRO+SoC oraz 7,3 mies. w ramieniu PLC+SoC w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 wg CPS ≥ 1 . W populacji ITT mediana PFS wyniosła 10,0 mies. w grupie interwencji i 8,1 mies. w grupie komparatora.

Przeprowadzona analiza w podgrupach wykazała, że jedyną podgrupą, w której nie odnotowano poprawy PFS po dodaniu PEMBRO do SoC była podgrupa pacjentów bez ekspresji PD-L1, tj. CPS <1%. W pozostałych podgrupach przeżycie wolne od progresji było dłuższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Jednakże, istotnych statystycznie różnic nie odnotowano m.in. w populacji pacjentów: ≥ 65 lat, płci męskiej, ze statusem ECOG 0, z pierwotną lokalizacją guza w połączeniu żołądkowo-przełykowym oraz leczonych FP jako wybranym schematem CHT.

W analizie końcowej, w podgrupie pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 wg CPS $\geq 1\%$ wykazano IS redukcję ryzyka wystąpienia zgonu (o 21%) w ramieniu PEMBRO+SoC względem pacjentów otrzymujących PLC+SoC. Dla mediany czasu obserwacji 50,2 mies., mediana OS wyniosła 20,1 mies. w grupie PEMBRO+SoC oraz 15,7 mies. w grupie PLC+SoC. W populacji ITT również wykazano IS redukcję ryzyka wystąpienia zgonu (o 20%) w ramieniu PEMBRO+SoC w porównaniu z grupą PLC+SoC. Dla mediany czasu obserwacji 50,2 mies., mediana OS wyniosła 20,0 mies. w grupie PEMBRO+SoC oraz 16,8 mies. w grupie PLC+SoC.

W odniesieniu do wskaźnika kontroli choroby (DCR) oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) nie odnotowano IS różnic w populacji ITT.

Ponadto, do analizy wnioskodawcy włączono 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Fei 2023 i Leone 2024. Celem przeglądu systematycznego Fei 2023 była ocena inhibitorów PD-1 w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. Z kolei celem przeglądu Leone 2024 była ocena inhibitorów PD-1 w zaawansowanym gruczolaku żołądkowo-przełykowym. Wyniki przedstawione w obu przeglądach są tożsame z wynikami uzyskanymi w badaniu KEYNOTE-811.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak odnalezienia badań RWE, które umożliwiłyby porównanie ocenianych interwencji. Ponadto, w badaniu KEYNOTE-811 w skład chemioterapii dwulekowej wchodziły połączenia oksaliplatyna + kapecytabina (CAPOX) oraz cisplatyna + 5-fluorouracyl (FP). Przy czym zgodnie z zapisami programu lekowego możliwym do zastosowania jest również schemat CHT uwzględniający leukoworynę, 5-fluorouracyl oraz oksaliplatynę (FOLFOX), który nie został uwzględniony w badaniu KEYNOTE-811.

W badaniu KEYNOTE-811 w skład chemioterapii dwulekowej wchodziły terapie skojarzone oksaliplatyna + kapecytabina (CAPOX) oraz cisplatyna + 5-fluorouracyl (FP). Przy czym zgodnie z zapisami programu lekowego możliwym do zastosowania jest również schemat CHT uwzględniający leukoworynę, 5-fluorouracyl oraz oksaliplatynę (FOLFOX), który nie został uwzględniony w badaniu KEYNOTE-811. Jest to więc modyfikacja nie poparta wynikami badania KEYNOTE-811.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wartości użyteczności z randomizowanego badania KEYNOTE-811, które na potrzeby adaptacji polskiej modelu, zostały w scenariuszu podstawowym analizy obliczone przez autorów modelu z uwzględnieniem polskiego zestawu norm użyteczności dla kwestionariusza EQ-5D-5L (na podstawie publikacji Golicki 2019).

Średni wiek wejścia do modelu przyjęto na poziomie 61 lat, zgodnie z badaniem KEYNOTE-811. Wg oszacowań wnioskodawcy na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów, średni wiek pacjentów w Polsce w 2023 r. w momencie rozpoznania nowotworu żołądka wyniósł ok. 68 lat.

W analizie wnioskodawcy, efekty zdrowotne porównywanych interwencji modelowano w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-811 dla całej subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej $CPS \geq 1$. Zdaniem analityków Agencji właściwszym byłoby wykorzystanie wyników dotyczących subpopulacji właściwej dla regionu geograficznego Polski, tj. subpopulacji „Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. i Australia”.

Wytyczne kliniczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji ocenianej technologii w ocenianym wskazaniu (NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN v.1.2026 GC; NCCN v.1.2026 GEJC, ESMO 2024), immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią oparta na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną metodą I linii leczenia systemowego HER2-dodatniego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją $PD-L1 \geq 1$ wg CPS. Polska edycja wytycznych NCCN (NCCN v.3.2025 GEJC Poland) nie różni się od wersji amerykańskiej w zaleceniach dotyczących wnioskowanej populacji.

Problem ekonomiczny

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie terapii pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią w miejsce TRAS+CHT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania z tym komparatorem wyniósł ok. 527 tys. zł/QALY bez uwzględnienia RSS oraz [REDACTED] z RSS. Wartość ICUR bez RSS przekracza próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 zł/QALY), [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ok. 481 tys. zł/LY (bez RSS) oraz ok. [REDACTED] (z RSS). Oszacowana dla tego porównania wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, [REDACTED].

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest również modelowanie wyników skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w oparciu o wyniki badania

KEYNOTE-811 dla całej subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej CPS $\geq$ 1, zamiast dla subpopulacji właściwej dla regionu geograficznego Polski, tj. subpopulacji „Europa Zachodnia, Izrael, Ameryka Płn. I Australia”.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim (od 1 lipca 2026 roku do 30 czerwca 2028 roku). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja pacjentów objęta leczeniem w scenariuszu nowym wyniesie [] w pierwszym oraz [] pacjentów w drugim roku refundacji.

Koszty całkowite w scenariuszu nowym wyniosą w pierwszym roku ok. [] zł w wariancie bez RSS i ok. [] zł w wariancie z RSS. W drugim roku ok. [] zł w wariancie bez RSS i ok. [] zł w wariancie z RSS.

Oszacowane koszty inkrementalne to 40,0 mln zł i 89,2 mln zł odpowiednio w pierwszym i drugim roku przyjmując koszt pembrolizumabu bez uwzględnienia proponowanego RSS. Po uwzględnieniu RSS koszty inkrementalne w pierwszym roku wyniosą ok. [] zł w i [] zł w drugim roku refundacji.

W wariancie minimalnym analizy wrażliwości, koszty inkrementalne oszacowano na [] zł i [] zł w pierwszym roku, a w drugim roku na [] zł i [] zł odpowiednio w wariantach z i bez uwzględnienia RSS. W wariancie maksymalnym analizy wrażliwości koszty inkrementalne oszacowano na [] zł i [] zł w pierwszym roku, a w drugim roku na [] zł i [] zł odpowiednio w wariantach z i bez uwzględnienia RSS.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo z Kanady (CDA-AMC), 3 rekomendacje negatywne z Wielkiej Brytanii (NICE), Szkocji (SMC) i Irlandii (NCPE) oraz 1 rekomendację pośrednio negatywną z Niemiec (G-BA).

W uzasadnieniu decyzji wydanej przez CDA-AMC podkreślono, że pacjenci przyjmujący pembrolizumab osiągnęli lepsze wyniki w zakresie przeżycia i opóźnienia progresji choroby, jednocześnie wskazując na konieczność obniżenia ceny leku. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak efektywności kosztowej pembrolizumabu w porównaniu do standardowej opcji terapeutycznej.

Według negatywnej rekomendacji NICE, dowody z badania klinicznego sugerują, że włączenie pembrolizumabu zwiększa długość życia pacjentów, ale długoterminowy efekt jest bardzo niepewny. Biorąc pod uwagę preferowane założenia komisji, szacowana efektywność kosztowa nie mieści się w zakresie, który NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS. W związku

z tym pembrolizumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią nie jest rekomendowany.

We Francji (HAS), w 2025 r. wydano decyzję zezwalającą na wcześniejszy dostęp dla leku Keytruda. Natomiast, G-BA (Niemcy) wskazuje na brak udowodnienia dodatkowej korzyści ze stosowania pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu.

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

Główne argumenty decyzji:

- *Brak odnalezionych badań rzeczywistej praktyki klinicznej;*
- *W badaniu KEYNOTE-811 średni wiek chorych wynosił 61 lat, a istotne statystycznie, korzystne efekty badanej terapii obserwowano jedynie u chorych <65 roku życia. Tymczasem, w Polsce średnia wieku takich chorych wynosi 68 lat;*
- *Znaczne dodatkowe obciążenie budżetu publicznego, przy niepewnym, długoterminowym efekcie terapii;*
- *Niepokojący profil bezpieczeństwa.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTOW.423.2.4.2025 „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)«”; data ukończenia: 08.01.2026 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), art. 35 ust. 4a - 4b 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 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.