



Rekomendacja nr 16/2026

z dnia 5 lutego 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, połączenia żołądkowo-
przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”**

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

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie pembrolizumabu w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym HER2-ujemnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 .

Obecnie w analizowanym wskazaniu, w programie lekowym B.58, finansowane są: niwolumab (NIV, populacja z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5) oraz pembrolizumab (PEM, populacja z HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10). Od 1 stycznia 2026 finansowany jest także tislelizumab (w populacji dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$), który nie został uwzględniony w analizach wnioskodawcy.

Wyżej wymienione terapie są zalecane w aktualnych, polskich oraz międzynarodowych wytycznych postępowania medycznego (NCCN 2025, ESMO 2024).

W ramach analizy klinicznej, odnaleziono dwa badania z randomizacją bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEM) z chemioterapią (wg schematuy FP lub CAPOX), względem samej chemioterapii (CHT). Przeprowadzona metaanaliza wyników tych badań wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby, wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przy równocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa (AEs ≥ 3 ; AEs prowadzących do przerwania leczenia; TRAEs ogółem, TRAEs stopnia ≥ 3 , TRAEs prowadzących do przerwania leczenia, AEs o podłożu immunologicznym).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących pembrolizumab z niwolumabem. Wnioskowanie opiera się na wynikach analiz pośrednich (porównanie Buchera), na podstawie których nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy interwencją wnioskowaną a NIV w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby i obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Stwierdzono natomiast istotne statystycznie różnice między PEM+CHT a NIV+CHT w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Należy zauważyć, że wyniki porównania pośredniego nie uwzględniają heterogeniczności badań (m.in. różnic w punktach końcowych i analizowanych populacjach), a wnioskowanie na ich podstawie charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu z chemioterapią (analiza kosztów-użyteczności, CUA) oraz droższa od pozostałych komparatorów (analiza minimalizacji kosztów, CMA). Ponadto, wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), które w szczególności wynikają z objęcia refundacją chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 1 i < 5 i zastępowania chemioterapii, która stanowi jedyną refundowaną opcję w tej populacji pacjentów.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, dostępność innych opcji leczenia w przypadku populacji z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$ lub wynikiem ≥ 5 wg skali CPS, niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w populacji z niską ekspresją PD-L1 (≥ 1 i < 5), ograniczenia analizy klinicznej (w tym wyniki porównania pośredniego), wnioski z analizy ekonomicznej (terapia droższa od pozostałych), szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego, wytyczne kliniczne oraz Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii uznaje się za zasadne pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

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%-95% rozpoznań) typem histologicznym jest gruczolakorak (rak gruczolowy żołądka).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2023 roku liczba zachorowań na raka żołądka w Polsce wynosiła 4 896 przypadków, przy czym około 3 tys. u mężczyzn i 2 tys. u kobiet. Łącznie w 2023 roku z powodu raka żołądka w Polsce zmarło 4 591 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU lub kapecytabinie) i pochodnej platyny (oksaliplatynie) według schematu FOLFOX lub CAPOX (NIV+CHT) – populacja z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 ;
- chemioterapia standardowa (CHT) wg schematów FP (fluoropirymidyna + cisplatyna) lub CAPOX – populacja z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 .

Wybór komparatora uznano za właściwy, przy czym nie uwzględniono wszystkich refundowanych opcji chemioterapii możliwych do zastosowania w analizowanej populacji.

Jednocześnie należy wskazać, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, od 1 stycznia 2026 r. refundowane jest również leczenie tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (cisplatyna+5-fluorouracyl lub schemat CAPOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 $\geq 5\%$. Tislelizumab nie został uwzględniony jako komparator w ocenianym problemie decyzyjnym.

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 chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przetykowego 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 ocenianym wskazaniu - 2023 r.).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Uwzględniono dwa badania kliniczne (KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062), w których oceniono stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (PEM+CHT) zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny (w badaniu KEYNOTE-062 stosowano 5-fluoroacyl lub kapecytabinę w skojarzeniu z cisplatyną, natomiast w badaniu KEYNOTE-859 stosowano 5-fluoroacyl w skojarzeniu z cisplatyną lub kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną) w porównaniu z chemioterapią podawaną z placebo (PLC+CHT). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących PEM względem pozostałych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego uwzględniając badanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu NIV+CHT (badanie Checkmate 649).

Do analizy klinicznej włączono ponadto 6 opracowań wtórnych o krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR II.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach Wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie

Zgodnie z metaanalizą wyników badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 stwierdzono istotne statystycznie różnice (HR – hazard ryzyka, RB – korzyść względna) na korzyść PEM+CHT vs PLC+CHT w zakresie:

- przeżycia całkowitego – HR=0,77 (95%CI: 0,70; 0,85);
- przeżycia wolnego od progresji choroby – HR=0,76 (95%CI: 0,68; 0,84);
- wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie – RB=1,24 (95%CI: 1,12; 1,38);

W badaniu KEYNOTE-859 wykazano dodatkowo istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w częstości uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (RB=1,92 [95% CI: 1,32; 2,79]).

W odniesieniu do zmian jakości życia w badaniu KEYNOTE-859 stwierdzono IS różnic na korzyść PEM+CHT vs PLC+CHT w zakresie czasu do pogorszenia stanu (TTD) w skali EORTC QLQ-STO22 (ból) (HR=0,71 [95%CI:0,52; 0,96]). W przypadku pozostałych kwestionariuszy i podskal nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Porównanie pośrednie

W przeprowadzonym przez wnioskodawcę porównaniu pośrednim (metodą Buchera) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności (w zakresie PFS, OS, obiektywna odpowiedź na leczenie) pomiędzy PEM+CHT a NIV+CHT. Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla oceny jakości życia pacjentów.

Opracowania wtórne

Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej były spójne z wynikami analiz wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z metaanalizą wyników badań KEYNOTE-859 i KEYNOTE-062 stwierdzono istotne statystycznie różnice (RR – ryzyko względne) na niekorzyść PEM+CHT vs PLC+CHT w zakresie częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem stopnia ≥ 3 – RR=1,07 (95%CI: 1,02; 1,12);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia – RR=1,32 (95%CI: 1,15; 1,51);
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – RR=1,02 (95%CI: 1,00; 1,05)
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 – RR=1,13 (95%CI:1,05; 1,21);
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia – RR=1,37 (95%CI:1,17; 1,61).

W badaniu KEYNOTE-859 wykazano dodatkowo istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej technologii w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym ogółem (RR=2,33 [95%CI:1,90; 2,85]) oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym prowadzących do zakończenia leczenia (RR=3,08; 95%CI: 1,70; 5,58]).

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano istotne statystycznie różnice między PEM+CHT a NIV+CHT w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=0,82 [95%CI:0,73; 0,93]) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=0,70 [95%CI: 0,52; 0,94]), natomiast nie stwierdzono IS różnic między technologiami dla zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia.

W przypadku analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji istotnie statystycznie rzadziej obserwowano niedokrwistość ≥ 3 stopnia nasilenia (RR=0,47 [95%CI: 0,26; 0,84]).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z alternatywnymi technologiami refundowanymi, w tym brak porównania z tislelizumabem. Wnioskowanie bazuje na porównaniu pośrednim metodą Buchera dla głównych punktów końcowych. Stwierdzono istotną heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w tym: różnice w definicjach punktów końcowych, analizowanych populacjach (ekspresja PD-L1, stosowane schematy chemioterapii).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania z CHT oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z NIV+CHT. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS. Przyjęto dożywni (30-letni) horyzont czasowy analizy.

Oszacowany przez wnioskodawcę inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł [redacted] PLN/QALY dla porównania PEM+CHT vs CHT (440 151 PLN/QALY bez RSS).

W analizie minimalizacji kosztów stosowanie PEM+CHT w miejsce NIV+CHT jest [redacted] droższe o 231 691 PLN bez RSS [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej dla porównania z CHT, progowa cena zbytu netto leku Keytruda wynosi [redacted] PLN/opak. i jest [redacted] niż proponowana CZN z RSS, natomiast cena zbytu netto zrównująca koszt stosowania z NIV+CHT wynosi [redacted] PLN/opak. i jest [redacted] niż proponowana.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: ekstrapolacja długoterminowa i niepewność trwałości efektu klinicznego po zakończeniu leczenia, uwzględnienie możliwości utraty skuteczności skutkowało zmianą wnioskowania z analizy), przyjęta parametryzacja użyteczności stanów zdrowia, uwzględniony schemat chemioterapii (w Polsce najczęściej FOLFOX – 70% na podstawie opinii ankietowanego eksperta klinicznego) oraz brak analizy kosztów-użyteczności dla porównania ze schematem NIV+CHT.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przedstawiono oszacowania dla porównania pembrolizumabu z tislelizumabem oraz uwzględniono funkcjonujące instrumenty dzielenia ryzyka komparatorów.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami stosowanie schematu PEM+CHT jest [REDACTED] PLN od NIV+CHT oraz [REDACTED] PLN od TIS+CHT. Ceny zbytu netto zrównujące koszt stosowania interwencji i komparatorów wynoszą odpowiednio: [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN za opakowanie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011r. 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 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 trzyletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamą z perspektywą wspólną (płatnika i świadczeniobiorcy).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDACTED] (min. [REDACTED]; maks. [REDACTED]) pacjentów w I roku, [REDACTED] (min. [REDACTED]; maks. [REDACTED]) pacjentów w II roku oraz [REDACTED] (min. [REDACTED]; maks. [REDACTED]) pacjentów w III roku refundacji.

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

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 73,0 mln PLN w I roku refundacji;
 - ok. 148,4 mln PLN w II roku refundacji;
 - ok. 178,6 mln PLN w III roku refundacji.
- z uwzględnieniem RSS:
 - ok. [REDACTED] (min. [REDACTED]; maks. [REDACTED]) w I roku refundacji;
 - ok. [REDACTED] (min. [REDACTED]; maks. [REDACTED]) w II roku refundacji;
 - ok. [REDACTED] (min. [REDACTED]; maks. [REDACTED]) w III roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), w wariancie z RSS wynosi [REDACTED]

[REDACTED] Największy wpływ na oszacowane wyniki inkrementalne ma objęcie refundacją chorych z ekspresją PD-L1 ≥ 1 i < 5 .

Ograniczenia

W analizie podstawowej wielkość populacji określono między innymi na podstawie danych literaturowych, które mogą nie być odpowiednie dla warunków lokalnych. Penetrację rynku określono na podstawie refundacji niwolumabu w ocenianym programie lekowym natomiast liczbę kontynuujących terapię w roku drugim i trzecim horyzontu analizy – na podstawie krzywej czasu do przerwania terapii z badania KEYNOTE-859. W oszacowaniach nie uwzględniono części populacji, która ma aktualnie dostęp do technologii w ramach programu B.58 (chorzy z gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego i ekspresją PD-L1 ≥ 10) oraz refundacji tislelizumabu w populacji z PD-L1 $\geq 5\%$.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy przedstawili oszacowania uwzględniające instrumenty dzielenia ryzyka dla niwolumabu. Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami stwierdzono [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 (NCCN 1.2026 GEJC/NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN 1. 2026 GC) oraz ESMO (ESMO 2022/2024 GC, ESMO 2025 GEJC) immunoterapia w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyną stanowi preferowaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia systemowego HER2-ujemnego, zaawansowanego, nieresekcyjnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowo z ekspresją PD-L1 wg CPS. Wytyczne Polskiej Grupy Badań nad Rakiem Żołądka z 2022 r. nie odnoszą się do chemioimmunoterapii w leczeniu zaawansowanego raka GC/GEJC.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć rekomendacji odnoszących się do finansowania ocenianej technologii: cztery pozytywne (w tym warunkowe) CADTH 2024, NICE 2024, SMC 2024 oraz HAS 2024 (w ostatnim przypadku z ograniczeniem do ekspresji PD-L1 CPS ≥ 10) oraz negatywną NCPE 2025 (brak efektywności kosztowej).

Odnaleziono również ocenę IQWiG 2024, w której wskazano na niemierzalną dodatkową korzyść leczenia pembrolizumabem względem dostępnych opcji terapeutycznych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) jest finansowany w 15 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.4500.1929.2025.13.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (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 12/2026 z dnia 2 lutego 2026 r.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2026 z dnia 2 lutego 2026 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)” Analiza weryfikacyjna DWOK.423.1.1.2025. Data ukończenia: 20.01.2026 r.