



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 12/2026 z dnia 2 lutego 2026 roku
w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach
programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku,
połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanego lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 , w ramach programu lekowego B.58. „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby koszt leczenia pembrolizumabem nie spowodował zwiększenia wydatków płatnika publicznego.

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:

- *celowe jest wprowadzenie zapisu, że w przypadku wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności związanej z chemioterapią dopuszczalne jest trwałe odstawienie leczenia cytotoksycznego oraz kontynuowanie leczenia jedynie pembrolizumabem (zgodnie z protokołem badania KEYNOTE-859),*
- *zasadne jest uszczegółowienie kryteriów klasyfikacji pacjentów w ramach wnioskowanego wskazania - nie wskazano, których typów gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego według klasyfikacji Siewerta dotyczy rozpoznanie kwalifikujące pacjentów do programu.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Substancja czynna produktu leczniczego KEYTRUDA, pembrolizumab (PEM), jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1), będącym negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź

limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu to 17 lipca 2015 r., lecz we wnioskowanym wskazaniu produkt zarejestrowano 23 listopada 2023 r. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Keytruda jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i dotyczy leczenia w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 (I linia leczenia). Rak przełyku (ICD-10: C15), połączenia przełykowo-żołądkowego (ICD-10: C16.0) lub żołądka (ICD-10: C16) to nowotwory złośliwe układu pokarmowego. Gruczolakorak (adenocarcinoma) jest najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka. W latach 2021-2024 liczba nowych przypadków z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C16 mieściła się w zakresie od 435 do 577 pacjentów. W 2024 r. liczba pacjentów objętych programem lekowym B.58 wyniosła łącznie (niezależnie od substancji czynnej i linii leczenia) 1 601 osób.

Farmakoterapia obejmuje chemioterapię (CHT) lub chemioterapię skojarzoną z terapią immunologiczną: refundowany jest aktualnie niwolumab (dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5) oraz tislelizumab (ekspresja PD-L1 $\geq 5\%$). Pembrolizumab jest już także refundowany w ramach programu lekowego B.58., lecz dotyczy to pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER-2 ujemnym gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego o typie I wg klasyfikacji Siewerta z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 .

Dowody naukowe

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących PEM+CHT (pembrolizumab z chemioterapią) z NIV+CHT (niwolumab z chemioterapią). Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa schematów z NIV i PEM oparto na wynikach porównania pośredniego. Brak jest badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Do analizy włączono dwa randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kliniczne (KEYNOTE-859 oraz KEYNOTE-062) oceniające w podgrupie pacjentów z ekspresją PD-L1 na poziomie ≥ 1 wg CPS efektywność kliniczną pembrolizumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny (PEM+CHT) w porównaniu z samą chemioterapią standardową (okres obserwacji ok. 54 mies.). Wyniki wskazywały na istotnie wyższą skuteczność terapii PEM+CHT w porównaniu do samej chemioterapii, w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Mediana OS wyniosła 13,0 mies. i 11,4 mies., a mediana PFS - 6,9 mies. i 5,6 mies., odpowiednio w grupie PEM+CHT i PLC+CHT. Istotnie statystycznie wyższe było prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi całkowitej oraz wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Największy wpływ na redukcję ryzyka zgonu raportowano w populacji, w której poziom ekspresji PD-L1 wynosił ≥ 10 wg CPS. W podgrupie o CPS od 1 do <10 (43% całej populacji badania) wydłużenie mediany przeżycia całkowitego wyniosło 0,2 miesiąca (HR dla OS 0,83 95% CI (0,70; 0,98), wydłużenie PFS o 0,3 miesiąca (HR 0,83, 95%CI (0,70; 0,99)) oraz zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi o 3%.

Pomiędzy grupami PEM+CHT i PLC+CHT odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych podczas leczenia (TEAEs). Dla większości innych kategorii zdarzeń niepożądanych, ryzyko wystąpienia było wyższe w grupie PEM+CHT niż w grupie kontrolnej.

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań porównujących efektywność kliniczną PEM+CHT względem niwolumabu (NIVO+CHT) we wnioskowanym wskazaniu. Do analizy włączono jedno RCT (Checkmate 649) dotyczące populacji pacjentów z CPS ≥ 5 . Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na

PEM+CHT vs. NIVO+CHT. Nie odnotowano też istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania przez pacjenta przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie. Odnotowano natomiast istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych (TRAEs) w stopniu nasilenia 3 lub wyżej po zastosowaniu schematu PEM+CHT, w porównaniu ze schematem NIVO+CHT.

Wytyczne kliniczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi opublikowanymi po dacie rejestracji ocenianej technologii w ocenianym wskazaniu (NCCN 1.2026 GEJC/NCCN v.3.2025 GEJC Poland, NCCN 1. 2026 GC, ESMO 2022/2024 GC, ESMO 2025 GEJC) immunoterapia (m.in. pembrolizumabem) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny i fluoropirymidynie jest preferowaną I linią leczenia systemowego HER2-ujemnego zaawansowanego, nieoperacyjnego gruczolakoraka żołądka oraz połączenia przełykowo-żołądkowego z ekspresją PD-L1. W europejskich wytycznych ESMO podkreśla się, że korzyść kliniczna jest większa wraz ze wzrostem ekspresji PD-L1, natomiast w zakresie CPS 1–9 skuteczność oceniana jest jako umiarkowana.

Problem ekonomiczny

Jako komparatory w ocenianym wskazaniu uwzględniono niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (schematy CAPOX/FOLFOX) dla pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 5 oraz standardową chemioterapię (FP/CAPOX) dla pacjentów z CPS ≥ 1 .

W perspektywie płatnika publicznego stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze.

Oszacowany ICUR dla porównania PEM+CHT vs CHT wyniósł 440 tys. zł/QALY (powyżej progu opłacalności) w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED]. Natomiast stosowanie PEM+CHT w miejsce NIVO+CHT jest [REDACTED]. Przy uwzględnieniu [REDACTED] Opdivo, koszt inkrementalny wyniósł [REDACTED]. Ponieważ jest już refundowany we wnioskowanym wskazaniu również tislelizumab (TIS), porównano również koszt tej terapii: leczenie PEM+CHT w miejsce TIS+CHT jest [REDACTED].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W 3-letnim horyzoncie czasowym (2026 – 2029) liczebność populacji łącznej z CPS ≥ 1 rozpoczynającej leczenie PEM + CHT w ramach PL B.58. oszacowano w scenariuszu nowym odpowiednio na [REDACTED]

[REDACTED] z czego liczba pacjentów z CPS ≥ 1 i < 5 oraz CPS ≥ 5 wynosi odpowiednio [REDACTED]

W przypadku objęcia refundacją terapii Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią w populacji łącznej pacjentów z CPS ≥ 1 nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika w kolejnych latach o ok. [REDACTED] PLN, ok. [REDACTED] PLN i ok. [REDACTED] PLN z uwzględnieniem RSS oraz wzrost o ok. 73 mln PLN, ok. 148 mln PLN i ok. 179 mln PLN odpowiednio w I., II. i III. roku analizy bez uwzględnienia RSS.

W przypadku objęcia refundacją terapii PEM + CHT w ramach wnioskowanego wskazania w subpopulacji pacjentów z CPS ≥ 1 i < 5 nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika o ok. [REDACTED] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji z uwzględnieniem RSS.

Natomiast w przypadku subpopulacji z CPS ≥ 5 , wprowadzenie PEM + CHT generować będzie [REDACTED] wydatków płatnika w I. i II. roku refundacji odpowiednio o ok. [REDACTED] oraz [REDACTED] w III. roku refundacji z uwzględnieniem RSS.

Ze względu na [REDACTED] przeprowadzono obliczenia własne. Uwzględnienie [REDACTED] skutkuje [REDACTED] wydatków inkrementalnych w populacji łącznej pacjentów z CPS ≥ 1 o ok. [REDACTED] względem analizy podstawowej w I., II oraz III. roku refundacji. Powyższe spowodowane jest [REDACTED] kosztów inkrementalnych o ok. [REDACTED] w populacji pacjentów z CPS ≥ 5 .

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać niepewność dotyczącą prognozowanych udziałów rynkowych pembrolizumabu, wynikającą z nieuwzględnienia w analizie wszystkich dostępnych i potencjalnych opcji leczenia (do refundacji włączono tislelizumab, a jednocześnie trwa proces oceny zolbetuksymabu). Dodatkowo brak doprecyzowania nowotworów połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) pod względem klasyfikacji Siewerta oraz trudność w jednoznacznym rozdzieleniu populacji nowo kwalifikowanej

od pacjentów już objętych refundacją (pembrolizumab dostępny u chorych z GEJC typu I wg klasyfikacji Siewerta z CPS ≥ 10) ograniczają wiarygodność oszacowań przedstawionych w analizie. Dodatkowo, część wnioskowanej populacji ma już możliwość leczenia pembrolizumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (w tym pozytywne warunkowe lub z ograniczeniem do określonej populacji, np. PD-L1 CPS ≥ 10): CADTH 2024, HAS 2024, NICE 2024, oraz SMC 2024 oraz 1 rekomendację negatywną (NCPE 2025). Zastrzeżenia budzi niesatysfakcjonujący stosunek koszt-efektywność oraz brak odpowiednich danych dotyczących jakości życia i bezpieczeństwa. NICE i SMC rekomendują pembrolizumab dla pacjentów z PD-L1 CPS ≥ 1 , wskazując na poprawę całkowitego przeżycia i czasu do progresji. Francuski HAS ograniczył pozytywną rekomendację wyłącznie do pacjentów z wysoką ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 10), uznając w tej populacji istotną korzyść kliniczną.

Główne argumenty decyzji

- Aktualne rekomendacje kliniczne i pozytywne decyzje refundacyjne w innych krajach;
- Korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z zastosowaniem innego, już refundowanego produktu (niwolumab);
- Niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w skali CPS < 5 ;
- Bezpośrednie dowody naukowe na skuteczność dotyczą tylko porównania z chemioterapią bez stosowania leczenia immunologicznego;
- Znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu z kosztem komparatorów, pomimo umiarkowanej skuteczności w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 w skali CPS < 5 .

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: DWOK.423.1.1.2025 „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)«”, data ukończenia: 20 stycznia 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.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.; BeOne Medicines Poland sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.; BeOne Medicines Poland 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 2022 r., 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) i , 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: (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.; BeOne Medicines Poland sp. z o. o.).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o. o. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o. o. i 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 2022 r., 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) i , 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: (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., BeOne Medicines Poland sp. z o. o. i MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).