



Rekomendacja nr 88/2026

z dnia 2 lipca 2026 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego

B.52 „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.52 „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”.

Uzasadnienie

Oceniane wskazanie dotyczy pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), obejmującym: raka jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła oraz krtani w stadium III/IVA, oraz raka ustnej części gardła p16+ w stopniu III (T4 N0-2) (ICD-10: ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), stosowanego jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, następnie jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie kontynuowanego w monoterapii.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi postępowania medycznego zalecane opcje terapeutyczne w analizowanym wskazaniu obejmują różne schematy terapeutyczne, w tym leczenie operacyjne i radioterapię (RT) $\pm$ jednoczasową chemioterapią opartą na cisplatynie. Schemat okołoperacyjny z pembrolizumabem (neoadjuwantowo i adjuwantowo) w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym oraz pooperacyjną RT z możliwością jednoczasowego podania cisplatyny został uwzględniony w najnowszych wytycznych NCCN (wersja 1.2026), w wybranej populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1).

Analiza kliniczna opiera się na wynikach trwającego badania KEYNOTE-689, w którym wykazano istotną statystycznie korzyść ze stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z terapią standardową, względem samej terapii standardowej w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS; HR=0,70 [95% CI: 0,55; 0,89]). Terapia PEM wiązała się natomiast z częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym. Zwraca się także uwagę, że na interpretację wyników badania wpływa złożoność punktu końcowego EFS, niedojrzałość danych OS i brak danych długoterminowych.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej wskazują na opłacalność kosztową PEM w ocenianym wskazaniu (ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji), niemniej należy wziąć pod uwagę ograniczenia wiarygodności wynikające głównie z niedojrzałości danych klinicznych uwzględnionych w modelu analizy użyteczności kosztów. Ponadto, według analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowanie pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego

Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonych analiz, w tym ograniczenia wynikające z niedojrzałości danych klinicznych, większe ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego, finansowanie pembrolizumabu w ocenianym wskazaniu nie znajduje wystarczającego uzasadnienia. Mimo wykazania istotnej statystycznie korzyści w zakresie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń, dostępne obecnie dane nie pozwalają na wiarygodną ocenę, czy wcześniejsze zastosowanie immunoterapii w leczeniu okołoperacyjnym przełoży się na dodatkową, długoterminową korzyść kliniczną, w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego oraz możliwości i skuteczności dalszego 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: 13 039,48 PLN

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.52) w istniejącej grupie limitowej (1143.0, Pembrolizumab).

Problem zdrowotny

Nowotwory głowy i szyi to heterogenna grupa nowotworów umiejscowionych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego, obejmujących m.in. jamę ustną, gardło i krtań, z których około 90% stanowią raki płaskonabłonkowe (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC).

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce odnotowuje się ok. 5 500 przypadków nowych zachorowań rocznie z powodu nowotworów głowy i szyi (ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator wskazano leczenie operacyjne i radioterapię (RT) z cisplatyną (CIS) lub bez CIS.

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).

Oceniane wskazanie jest jednym ze wskazań rejestracyjnych leku, tj. produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje pacjentów z rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy włączono badanie kliniczne z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu skojarzonego z terapią standardową (SoC), w porównaniu z SoC, w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (KEYNOTE-689).

Kryteria włączenia do badania obejmowały dorosłych chorych (≥ 18 lat) z nowo rozpoznanym, operacyjnym, miejscowo zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, tj. ustnej części gardła stopnia III T4 N0-2 p16+ lub ustnej części gardła stopnia p16-, jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS). W analizie uwzględniono wyniki dla pierwszej analizy okresowej, mediana okresu obserwacji wyniosła 38,3 mies. (9-66,5 mies.).

Nie odnaleziono opracowań wtórnych oraz badań skuteczności rzeczywistej odnoszących się do analizowanej technologii w ocenianym wskazaniu.

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

Skuteczność

Czas przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych PEM+SoC w porównaniu z grupą chorych leczonych SoC (HR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,89], p=0,003). Mediana EFS wyniosła 59,7 mies. (95% CI: 37,9; NR) w grupie chorych leczonych PEM+SoC oraz 29,6 mies. [95% CI: 19,5; 41,9] w grupie chorych leczonych SoC.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta w obu analizowanych ramionach badania. W porównaniu do SoC, zastosowanie PEM+SoC wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu (HR=0,72 [95%CI: 0,56; 0,94], $p<0,05$).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC oraz SoC w odniesieniu do zmiany jakości życia mierzonej wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 (w fazie leczenia adjuwantowego, w 25 i 51 tyg.).

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy PEM+SoC i SoC w zakresie: częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) związanych z leczeniem ogółem, AEs związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia oraz AEs prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu.

Ciężkie AEs związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu z SoC (OR=2,02 [95% CI: 1,29; 3,15]). Spośród ciężkich AEs związanych z leczeniem występujących u $\geq 1\%$ chorych w grupie PEM+SoC raportowano: zapalenie jelita grubego (1,7%), zapalenie jamy ustnej (1,7%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (1,4%), zapalenie płuc (1,4%) i niewydolność nadnerczy (1,1%), natomiast w grupie SoC - ostre uszkodzenie nerek (1,9%), gorączkę neutropeniczną (1,3%) i nudności (1,0%).

W grupie PEM+SoC istotnie statystycznie częściej, niż w grupie SoC, występowały także zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (OR=6,73 [95% CI: 4,42; 10,25]), w tym: niedoczynność tarczycy (OR=5,74 [95% CI: 3,33; 9,88]), nadczynność tarczycy (OR=2,97 [95% CI: 1,43; 6,14]), zapalenie płuc (OR=37,88 [95% CI: 2,28; 628,89]) i zapalenie jelita grubego (OR=8,03 [95% CI: 1,01; 63,72]).

Ograniczenia

Interpretując wyniki badania KEYNOTE-689, należy uwzględnić ograniczenia związane z konstrukcją głównego punktu końcowego. EFS stanowił złożony punkt końcowy, obejmujący zdarzenia o różnym znaczeniu klinicznym, w tym progresję choroby, nawrót, wystąpienie przerzutów odległych oraz zgon. Taka definicja punktu końcowego może wpływać na sposób interpretacji wielkości obserwowanego efektu. Uzyskana korzyść wynikała przede wszystkim ze zmniejszenia częstości przerzutów odległych, przy jednoczesnym braku jednoznacznego potwierdzenia wpływu interwencji na przeżycie całkowite. Ponadto, wyniki badania pochodzą z pierwszej analizy interim, a dane dotyczące OS pozostają niedojrzałe (trwające badanie). Brak jest także analizy długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania terapii pembrolizumabem w analizowanym wskazaniu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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] (164 384 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 [redacted].

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

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy, w zakresie danych wejściowych jest konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia (EFS, OS) poza horyzont badania KEYNOTE-689. Niepewność uwzględnionych danych klinicznych wpływa na wiarygodność wyników przedstawionej analizy ekonomicznej.

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 [REDAKTOWANO] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANO] pacjentów w II roku.

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

- bez uwzględnienia RSS:
 - 34,9 mln PLN w I roku refundacji;
 - 104,7 mln PLN w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:

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

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. Niepewne są także uwzględnione w modelu koszty kolejnych linii leczenia i przyszła struktura udziałów w rynku analizowanych technologii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

W kontekście zasadności ponownego zastosowania immunoterapii należy podkreślić, że dostępne dowody dotyczące leczenia po wcześniejszym zastosowaniu pembrolizumabu pozostają ograniczone i nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że przesunięcie immunoterapii na wcześniejszy etap leczenia zapewni pacjentom dodatkową korzyść w całej ścieżce terapeutycznej w stosunku do jej stosowania w kolejnych liniach leczenia. Szczegółowe odniesienie się uwzględniono w rozdziale *Kluczowe informacje i wnioski w AWA*.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (NCCN, wersja 1.2026), u dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi możliwe jest zastosowanie różnych strategii terapeutycznych, w tym leczenia operacyjnego z uzupełniającą radioterapią ± chemioterapią, chemioterapii indukcyjnej (neoCT), jednoczasowej chemioradioterapii lub radioterapii radykalnej. W populacji chorych z ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1) wytyczne uwzględniają również schemat okołoperacyjny z pembrolizumabem (PEM + operacja + RT ± CIS + PEM).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne, dla pembrolizumabu w okołoperacyjnym leczeniu HNSCC, wydane przez NICE w 2026 roku (rekomendacja pozytywna) i CDA w 2025 roku (rekomendacja pozytywna warunkowa). W dokumentach zwracano uwagę na efekty kliniczne stosowania ocenianej technologii. Agencja NICE podkreśliła ponadto, że brak jest innej neoadjuwantowej terapii w leczeniu HNSCC. Z kolei w rekomendacji CDA wskazano na konieczność spełnienia warunków finansowania, w tym m.in. obniżenia kosztów pembrolizumabu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12 lutego 2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2702.2025.11.KKL), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.52 „Leczenie chorych

z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)", 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 82/2026 z dnia 29 czerwca 2026 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)".

Piśmiennictwo

1. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)". Analiza weryfikacyjna OTAP.4131.3.2026.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2026 z dnia 29 czerwca 2026 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)"