Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku **Keytruda (pembrolizumab) w formie do podania podskórnego** w ramach programów lekowych: **B.4., B.5., B.6., B.9.FM., B.10., B.52., B.58., B.59., B.141.FM., B.148., B.159**.

Analiza weryfikacyjna

OTAD.4131.15.2026, OTAD.4131.16.2026, OTAD.4131.17.2026, OTAD.4131.18.2026, OTAD.4131.19.2026, OTAD.4131.20.2026, OTAD.4131.21.2026, OTAD.4131.22.2026, OTAD.4131.23.2026, OTAD.4131.24.2026, OTAD.4131.25.2026
Data ukończenia: 16.10.2026

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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.)[2)].*
***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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.)[2)].*
***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.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem ((nie dotyczy) 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 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (nie dotyczy).*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.)

[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AUC	Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu; miara ilości leku jaka dociera do krążenia ogólnego w postaci nie zmienionej (*Area under the serum concentration-time curve*)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
BTC	Rak dróg żółciowych
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CTH	Chemioterapia *(Chemotherapy)*
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
EC	Rak endometrium
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (*European Society for Medical Oncology*)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GEJ	gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego
GMR	Iloraz średniej geometrycznej (ang. *geometric mean ratio*)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HNSCC	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IS	Wynik istotny statystycznie
IV	Podanie dożylne *(Intravenous)*
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (*National Comprehensive Cancer Network*)
nd	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy raka płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie *(ang. Overall response rate)*
OS	Przeżycie całkowite *(ang. Overall survival)*
PBR	Pembrolizumab
PBR IV	Pembrolizumab w formie do podania dożylnego
PBR SC	Pembrolizumab w formie do podania podskórnego
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby *(ang. Progression free survival)*

PK	Punkt końcowy
PKB	Produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PO	Poziom odpłatności
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCC	Rak nerkowokomórkowy
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SC	Podanie podskórne *(Subcutaneous)*
TEAE	Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi
TRAE	Zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem *(ang. Treatment-related adverse events)*
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 5
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 10
2.1. Przedmiot wniosku ... 10
2.2. Problem zdrowotny ... 12
2.3. Alternatywne technologie medyczne ... 17
2.4. Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich ... 18
2.5. Skuteczność kliniczna i praktyczna ... 19
2.6. Analiza bezpieczeństwa ... 20
2.7. Analiza ekonomiczna ... 21
2.8. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego ... 22
2.9. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 23
2.10. Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej ... 24
2.11. Uwagi dodatkowe ... 24
3. Problem decyzyjny ... 25
3.1. Technologia wnioskowana ... 25
3.1.1. Kryteria kwalifikacji w PL B.4. ... 26
3.1.2. Kryteria kwalifikacji w PL B.5. ... 26
3.1.3. Kryteria kwalifikacji w PL B.6. ... 27
3.1.4. Kryteria kwalifikacji w PL B.9.FM ... 28
3.1.5. Kryteria kwalifikacji w PL B.10. ... 29
3.1.6. Kryteria kwalifikacji w PL B.52. ... 30
3.1.7. Kryteria kwalifikacji w PL B.58. ... 31
3.1.8. Kryteria kwalifikacji w PL B.59. ... 33
3.1.9. Kryteria kwalifikacji w PL B.141.FM ... 34
3.1.10. Kryteria kwalifikacji w PL B.148 ... 35
3.1.11. Kryteria kwalifikacji w PL B.159 ... 36
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 36
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 37
4. Ocena analizy klinicznej ... 40
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 40
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 40
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 42
4.1.1.2. Ocena badań ... 45
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 46
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 47

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 47
4.2.1.1. Pembrolizumab SC vs pembrolizumab IV ... 47
4.2.1.2. Pembrolizumab IV + SoC vs SoC ... 51
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 52
4.2.2.1. Pembrolizumab SC vs pembrolizumab IV ... 52
4.2.2.2. Pembrolizumab IV + SoC vs SoC ... 52
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 55
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 55
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 55
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 56
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 56
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 56
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 59
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 59
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 60
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 60
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 62
5.3.2.1. Pembrolizumab SC vs pembrolizumab IV ... 62
5.3.2.2. Pembrolizumab IV + SoC vs SoC ... 63
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 64
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet ... 64
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 64
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 64
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet ... 65
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 65
6.2.1.1. Łącznie ... 65
6.2.1.2. B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego ... 66
6.2.1.3. B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych ... 67
6.2.1.4. B.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej ... 69
6.2.1.5. B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi ... 70
6.2.1.6. B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki ... 71
6.2.1.7. B.52. Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi ... 72
6.2.1.8. B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka ... 73
6.2.1.9. B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych ... 75
6.2.1.10. B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym ... 76
6.2.1.11. B.148. Leczenie chorych na raka endometrium ... 77
6.2.1.12. B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy ... 78
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 79
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 80
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet ... 81

6.3.2. Obliczenia własne Agencji 82
6.3.2.1. 83
6.3.2.2. 83
6.3.2.3. 84
6.3.2.4. B.52. Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi 84
6.3.2.5. Łącznie 85
7. Uwagi do zapisu programu lekowego 86
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 88
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 89
10. Źródła 92

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	09.07.2026 • **B.4.** PLR.4500.577.2026.14.DWI, PLR.4500.578.2026.14.DWI • **B.5.** PLR.4500.579.2026.14.DWI, PLR.4500.580.2026.14.DWI • **B.6.** PLR.4500.581.2026.11.DGO, PLR.4500.582.2026.11.DGO • **B.9.FM.** PLR.4500.583.2026.14.DWI, PLR.4500.584.2026.14.DWI • **B.10.** PLR.4500.586.2026.10.KKL, PLR.4500.585.2026.7.KKL • **B.52.** PLR.4500.587.2026.10.KKL, PLR.4500.588.2026.10.KKL • **B.58.** PLR.4500.589.2026.14.DWI, PLR.4500.590.2026.14.DWI • **B.59.** PLR.4500.591.2026.11.EBI, PLR.4500.592.2026.10.EBI • **B.141.FM**. PLR.4500.593.2026.11.ELA, PLR.4500.594.2026.11.ELA • **B.148.** PLR.4500.595.2026.12.WMO, PLR.4500.596.2026.12.WMO • **B.159.** PLR.4500.597.2026.12.WMO, PLR.4500.598.2026.12.WMO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Keytruda, Pembrolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 395 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778025637
  - Keytruda, Pembrolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 790 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778025644
- Wnioskowane wskazanie – program lekowy:
  - **B.4.** Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)
  - **B.5.** Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD -10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)
  - **B.6.** Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)
  - **B.9.FM.** Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
  - **B.10.** Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)
  - **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) lub nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10 C11)
  - **B.58.** Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)
  - **B.59.** Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)
  - **B.141.FM.** Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)
  - **B.148.** Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)
  - **B.159.** Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.

Grupa limitowa:

- Grupa limitowa 1143.0. Pembrolizumab

Proponowana cena zbytu netto:

- Keytruda (pembrolizumab) 395 mg –
- Keytruda (pembrolizumab) 790 mg –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem, Holandia

Wnioskodawca
MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.
ul. Chłodna, 51,
00-867, Warszawa, Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

2.1. Przedmiot wniosku

Przedmiotowe wnioski dotyczą objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) w formie do podania podskórnego (SC) w ramach 11 programów lekowych:

- **B.4.** Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)
- **B.5.** Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD -10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)
- **B.6.** Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)
- **B.9.FM.** Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
- **B.10.** Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)
- **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) lub nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10 C11)
- **B.58.** Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)
- **B.59.** Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)
- **B.141.FM.** Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)
- **B.148.** Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)
- **B.159.** Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53).

Pismem z dn. 28.09.2026 r., wnioskodawca przekazał aktualizację elementów wniosków dla leku Keytruda SC, obejmującą nową cenę zbytu netto oraz nową propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Wnioskowane wskazania refundacyjne dla leku Keytruda (pembrolizumab) są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnym, przy czym zostały zawężone kryteriami kwalifikacji do wymienionych powyżej programów lekowych. W poniższej tabeli przedstawiono wykaz wskazań będących przedmiotem oceny.

Tabela 1. Wykaz wskazań będących przedmiotem oceny dla leku Keytruda SC.

Program lekowy	Wskazanie
B.4.	Nowotwór jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) – I linia leczenia
B.5.	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych – I linia leczenia oraz pacjenci nawrotowi po leczeniu chirurgicznym
B.6.	Niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania IB, II lub IIIA lub IIIB – terapia adjuwantowa
	Niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania II lub IIIA lub IIIB – terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa
	Niedrobnokomórkowy rak płuca (typ płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PDL1 ≥50% - I linia leczenia
	Niedrobnokomórkowy rak płuca z ekspresją PDL1 <50% - I linia leczenia
B.9.FM.	Potrójnie ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu – terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa
	Przerzutowy lub miejscowo nieoperacyjny, nawrotowy potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 - I linia leczenia
B.10.	Rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym (pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (NED, No Evidence of Disease)) – terapia adjuwantowa
	Rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym – I linia leczenia
B.52.	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi – I linia leczenia
	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi - terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa

Program lekowy	Wskazanie
B.58.	Miejscowo zaawansowany płaskonabłonkowy rak przełyku lub gruczolorak przełyku nieoperacyjny lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 - I linia leczenia
	HER2-dodatni zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 - I linia leczenia
	HER2-ujemny zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 - I linia leczenia
B.59.	Czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – leczenie systemowe
	Czerniak skóry lub błon śluzowych: w stadium zaawansowania IIB lub IIC lub po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III – terapia adjuwantowa
B.141.FM.	Rak urotelialny miejscowo zaawansowany poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny – II linia leczenia
B.148.	Pierwotny, zaawansowany (stadium ≥III) lub nawrotowy rak endometrium - ≥II linia leczenia
	Pierwotny, zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium w stadium III–IV (po leczeniu operacyjnym), lub w III–IV stadium (brak kwalifikacji do leczenia) – I linia leczenia
B.159.	Nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy - I linia leczenia
	Przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy – I linia leczenia

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka

Komentarz analityków Agencji do propozycji RSS

Tabela 2. Koszty produktu leczniczego Keytruda SC

Opakowanie	Wariant	CZN	CH	CHB	WLF
Keytruda SC 395 mg	Bez RSS				
	Z RSS				
Keytruda SC 790 mg	Bez RSS				
	Z RSS				

CZN – cena zbytu netto; CH – cena hurtowa (cena zbytu netto + marża hurtowa 6%); CHB – cena hurtowa brutto (cena hurtowa + VAT 8%); WLF – wysokość limitu finansowania

2.2. Problem zdrowotny

- **Rak jelita grubego**

Definicja

ICD-10: C18 – C20

Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka in situ) w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieku poza blaszkę właściwą błony śluzowej).

Źródło: OT.4231.22.2022

Epidemiologia

Nowotwory jelita grubego i odbytu są trzecim najczęściej występującym na świecie nowotworem u mężczyzn (10%) i drugim u kobiet (9%). Prawie 60% zachorowań występuje w krajach rozwiniętych. Nowotwory jelita grubego są odpowiedzialne na świecie za 8% zgonów nowotworowych, co stanowi czwartą najczęstszą nowotworową przyczynę zgonu na świecie powodującą rocznie około 600 000 zgonów (8%). W Polsce pod względem częstości występowania, nowotwory jelita grubego zajmują 2. miejsce u obu płci (mężczyźni - 12,4%; kobiety - 10,1%), a zachorowalność na ten nowotwór systematycznie wzrasta. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe jelita grubego występuje po 50. roku życia (94%), przy czym ponad 75% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 60. roku życia). Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 1,5-2 razy wyższe niż u kobiet.

Źródło: OT.4231.22.2022

- **Rak dróg żółciowych**

Definicja

ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9

Rak dróg żółciowych to najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Czynniki ryzyka: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), torbiele dróg żółciowych (typu I, IV i V, w tym w chorobie Carolego), kamica przewodowa (zwłaszcza wewnątrzwątrobowa, wtórna do przewlekłego zapalenia dróg żółciowych), przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, marskość wątroby, hemochromatoza, nieswoiste choroby zapalne jelit, przewlekłe zapalenie trzustki, spożywanie alkoholu i palenie papierosów, infestacja przez przywry, otyłość, cukrzyca. Podtypy w zależności od lokalizacji: wewnątrzwątrobowy, okołownękowy i dystalny. U większości chorych w chwili rozpoznania rak dróg żółciowych nie kwalifikuje się do wycięcia; odsetek 5-letnich przeżyć 5–10%.

Źródło: DAS.423.1.7.2025

Epidemiologia

Globalnie odpowiada za około 3% nowotworów przewodu pokarmowego, a zapadalność szacuje się na 0,3-6 przypadków na 100 000 osób rocznie. W Polsce liczba nowych zachorowań to ok. 1,5-2 przypadki na 100 000 osób rocznie (tj. ok. kilkaset chorych rocznie).

Źródło: DAS.423.1.3.2025

- **Rak płuca**

Definicja

ICD-10: C34

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i miąższu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyścielających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Gdy chodzi o nowotwory pochodzące z dużych oskrzeli, mówimy o nowotworach zlokalizowanych centralnie (położonych w pobliżu

śródpiersia), natomiast guzy pochodzące z drobnych oskrzelików mają zazwyczaj położenie „obwodowe”, czyli zlokalizowane na obwodzie płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Źródło: OT.423.1.62.2024

Epidemiologia

Rak płuca stanowi ~95% wszystkich pierwotnych nowotworów płuca i jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce zarówno pod względem liczby zachorowań (ok. 21 tys. rocznie), jak i liczby zgonów. Średnia wieku zachorowania wynosi ~60 lat.

Większość statystyk dotyczących raka płuca obejmuje zarówno drobnokomórkowego raka płuca (DRP) jak i niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Łącznie około 10-15% wszystkich raków płuc to DRP, a około 80-85% to NDRP. Główne podtypy NDRP to gruczolakorak, rak płaskonabłkonkowy i rak wielkokomórkowy. Te różne odmiany, które mają swój początek w różnych rodzajach komórek płucnych są klasyfikowane razem jako niedrobnokomórkowy rak płuca, ponieważ ich terapia i prognozy często wykazują podobne cechy.

W Polsce rak płuca jest piątym co do częstości występowania nowotworem (po raku piersi, prostaty, jelita grubego, pęcherza moczowego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła 38,7 tys., co stanowi 6,2% ogólnej liczby chorych na nowotwory. W Europie i na świeci rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku na świecie pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła ponad 3,2 mln, co stanowi 6,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory. Jednoroczna i trzyletnia chorobowość na świecie w 2022 roku wynosiła odpowiednio 1,28 mln i ponad 2,51 mln.

Źródło: OT.423.1.62.2024

- **Rak piersi**

Definicja

ICD-10: C50

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, który powstaje z komórek gruczołu piersiowego. Rozwija się miejscowo w piersi dając przerzuty do węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych np. płuc, wątroby, kości i mózgu. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet.

W trójujemnym raku piersi (TNBC, ang. *triple negative breast cancer*) komórki nowotworowe nie wykazują ekspresji receptorów hormonalnych (estrogenowych i progesteronowych) oraz nie posiadają nadekspresji receptora HER2. TNBC charakteryzuje się też wyższym ryzykiem występowania przerzutów do płuca, mózgu, wątroby i kości. W TNBC komórki nowotworowe mają wysoką dynamikę wzrostu, złośliwość kliniczną a także niższe zróżnicowanie komórek nowotworu. W związku z brakiem receptorów, na które działają inne ukierunkowane leki onkologiczne – w TNBC nie ma możliwości zastosowania wielu terapii systemowych skutecznych w innych podtypach biologicznych raka piersi, takich jak hormonoterapia czy terapia anty-HER2.

Źródło: WS.4231.3.2022

Epidemiologia

W 2021 r. zarejestrowano w Polsce 21 246 nowych zachorowań (współczynnik zachorowalności 31,8/100 000) na raka piersi u kobiet, a 6 469 chorych zmarło z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 7,6/100 000). Rak piersi sporadycznie występuje również u mężczyzn (w Polsce ~150 zachorowań rocznie). Zachorowalność na raka piersi w Polsce powoli się zwiększa, a umieralność utrzymuje się na stałym poziomie.

Źródło: OT.423.1.34.2025

- **Rak nerki**

Definicja

ICD-10: C64

Rak nerki nie jest jedną chorobą, jego poszczególne podtypy rozpoznawane są na podstawie badania histopatologicznego i związane są z odmiennym przebiegiem klinicznym. Różnią się też wrażliwością na terapie onkologiczne.

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. *renal cell carcinoma*, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Źródło: OT.4331.30.2020

Epidemiologia

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, w wieku nawet 6 miesięcy.

Źródło: OT.4331.30.2020

- **Rak głowy i szyi**

Definicja

ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC) to heterogenna grupa nowotworów zlokalizowanych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi obejmują: jamę ustną, gardło, krtań, jamę nosową, gruczoły ślinowe oraz zatoki oboczne nosa. Nowotwory te różnią się między sobą przebiegiem klinicznym i rokowaniem, ze względu jednak na pewne cechy wspólne ujmowane są jako jedna grupa.

Nowotwory narządów głowy i szyi z punktu widzenia budowy tkanki są grupą względnie jednolitą. Zdecydowaną większość, bo ponad 90% wszystkich przypadków, stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych. Występują one zwykle u osób w wieku średnim lub podeszłym.

Źródło: OT.4231.19.2021

Epidemiologia

Nowotwory nabłonkowe regionu głowy i szyi stanowią około 5% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). W ostatnich latach występuje rocznie około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów z powodu omawianych nowotworów. Po 2000 roku odnotowano spadek zachorowalności na raka krtani i jednocześnie wzrost zachorowań na raka ustnej części gardła. Raki narządów głowy i szyi są najczęstsze u osób po 45 roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15 a 35 rokiem życia oraz powyżej 50 roku życia). Zachorowalność jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet.

Źródło: OT.4231.19.2021

- **Rak przełyku**

Definicja

ICD-10: C15-C16

Rak przełyku to nowotwór złośliwy, którego najczęstszymi typami są rak płaskonabłonkowy i gruczolakorak, stanowiące łącznie ponad 90% przypadków. Rak płaskonabłonkowy najczęściej rozwija się w części środkowej przełyku (50% przypadków).

Źródło: DRe.423.1.2.2025

Epidemiologia

Liczba zachorowań w Polsce w 2022 r. wyniosła ogółem ok. 1,3 tys. osób, w tym 1 078 mężczyzn i 291 kobiet. Pod względem umieralności, rak przełyku był na 13. miejscu wśród mężczyzn, zaś w grupie kobiet stanowił 25. przyczynę zgonów spośród wszystkich nowotworów złośliwych. Ogółem w 2022 r. z powodu raka przełyku zmarło w Polsce ok. 1,5 tys. pacjentów.

Źródło: DRe.423.1.2.2025

- **Rak żołądka**

Definicja

ICD-10: C16

Najczęstszym nowotworem złośliwym żołądka, bo występującym aż w 95% przypadków, jest gruczolakorak (ang. adenocarcinoma). Wywodzi się on z komórek błony śluzowej wyścielającej żołądek. Inne, rzadsze nowotwory, to: chłoniaki, guzy neuroendokrynne, mięsaki czy też guzy podścieliska przewodu pokarmowego. Nowotwór może rozwinąć się w każdej części żołądka, jednak najczęściej do jego powstania dochodzi w części odźwiernikowej (ok. 50%), rzadziej w obrębie trzonu (20%) lub wpustu (25%). Zwykle nowotwór tworzy się w obrębie błony śluzowej, która wyściela żołądek od wewnątrz i stanowi jedną z czterech warstw tworzących jego ścianę.

Źródło: DWOK.423.1.1.2025

Epidemiologia

Dane KRN wskazują, że rak żołądka jest 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. Według danych GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce rozpoznano blisko 7 tys. nowych przypadków, a przewidywane 5-letnie rozpowszechnienie oszacowano na około 10 tys. przypadków. Dane WHO z 2024 r. wskazują, że standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności w przeliczeniu na 100 tys. osób u polskich pacjentów z nowotworem złośliwym żołądka (GC) w tym połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC) w latach 2010–2021, wykazywał tendencję spadkową.

Źródło: OTOW.423.2.4.2025

- **Czerniak skóry i błon śluzowych**

Definicja

ICD-10: C43

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

Czerniak jest rodzajem raka skóry wywodzącym się z produkujących pigment melanocytów, które znajdują się pomiędzy zewnętrzną warstwą skóry (naskórkiem) a warstwą znajdującą się pod nią (skórą właściwą). Melanocyty produkują melaninę, pigment, który pomaga chronić skórę przed uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV pochodzącym ze słońca.

Źródło: OT.423.1.7.2024

Epidemiologia

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zgromadzonymi w bazie danych GLOBOCAN 2022, 5-letnia chorobowość na czerniaka skóry (ICD-10: C43) w 2022 roku wynosiła ponad 1,2 mln przypadków na świecie, z których ponad 500 tys. odnotowano w Europie. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2021 roku rozpoznano w Polsce ponad 4 tys. przypadków czerniaka skóry.

Źródło: OT.423.1.52.2024

- **Rak urotelialny**

Definicja

ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68

Rak przejściowonabłonkowy (urotelialny) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej w dolnych drogach moczowych (pęcherzu moczowym lub cewce moczowej) lub górnych drogach moczowych (miedniczce nerkowej lub moczowodzie). Ok. 95% przypadków raka urotelialnego stanowi rak pęcherza moczowego (RPM), ICD-10 C67. Pozostałe 5% to nowotwory miedniczki nerkowej (ICD-10 C65), moczowodu (ICD-10 C66) oraz cewki moczowej i innych nieokreślonych narządów moczowych (ICD-10 C68). Większość nowotworów pęcherza moczowego stanowią raki brodawczakowe, które lokalizują się przede wszystkim na powierzchni pęcherza.

Źródło: OT.423.1.77.2024

Epidemiologia

Rak pęcherza moczowego występuje powszechnie u osób starszych (szczyt zachorowalności przypada między 65 a 69 r.ż.). Roczna zapadalność na raka górnych dróg moczowych (UTUC; ang. upper urinary tract urothelial cell carcinoma), obejmującego układ kielichowo-miedniczkowy oraz moczowód, w krajach Europy zachodniej szacowana jest na 2:100 000 osób. Roczna zachorowalność plasuje się na poziomie ok. 4 tys. nowych przypadków. Rocznie w Polsce notuje się 5,6 tysiąca nowych zachorowań i 3 tysiące zgonów na raki urotelialne (dane za 2021 rok).

Źródło: OT.423.1.35.2025

- **Rak endometrium**

Definicja

ICD-10: C54

Rak endometrium, zwany również rakiem błony śluzowej trzonu macicy lub rakiem trzonu macicy, jest nowotworem złośliwym błony śluzowej wyścielającej macicę. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania raka, ze względu na procent utkania litego w stosunku do komponentu zróżnicowanego gruczołowo (tworzącego cewki) tj.: rak wysoko zróżnicowany G1: 50% utkania części litej (najgorzej rokujący); rak średnio zróżnicowany G2: 6–50% utkania części litej; rak nisko zróżnicowany G3: >50% utkania części litej (najgorzej rokujący).

Istnieją dwa typu raka endometrium, różniące się przyczynami molekularnymi, agresywnością, rokowaniem i wiekiem, w którym występują: typ I, (80-90% przypadków) – gruczolak endometrium (stopień G1/G2) – występuje w wieku okołomenopauzalnym, rozwija się na podłożu rozrostu endometrium, w związku ze stymulacją estrogenami (dobrze rokujący); typ II – dotyczy kobiet w 6. i 7. dekadzie życia, nie ma związku ze stymulacją, hormonalną, histologicznie jest gruczołowym rakiem surowicznym, jasnokomórkowym, endometrialny (o wysokim stopniu złośliwości – stopień G3) (gorzej rokujący).

Źródło: OT.423.1.16.2025

Epidemiologia

Rak trzonu macicy to szósty z kolei najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszym nowotworem ginekologicznym w Europie oraz na świecie.

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworowych (KRN) w 2022 r. odnotowano 5 995 przypadków zachorowań oraz 1 755 zgonów wśród kobiet z powodu raka trzonu macicy (ICD-10: C54) w Polsce. W opracowaniu na podstawie danych epidemiologicznych zebranych przez KRN przedstawiono jednoroczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią chorobowość dla nowotworu trzonu macicy (ICD-10: C54). Liczba kobiet żyjących chorobą rozpoznaną w 2021 roku wynosiła 5 788, w ciągu poprzedzających 3 lat – 15 403, 5 lat – 24 606 i 10 lat – 44 746.

Źródło: OT.423.1.16.2025

- **Rak szyki macicy**

Definicja

ICD-10: C53

Rak szyjki macicy (ang. *cervical cancer*) jest czwartym najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet na świecie (wg ICO 2023) oraz szóstym wśród kobiet w Polsce (trzecim najczęściej występującym wśród kobiet w wieku 15-44 lat), (wg ICO 2023pl). Dotyczy dolnej, wąskiej części macicy, a do jego rozwoju dochodzi w sytuacji, gdy zdrowe komórki macicy zmieniają się i rozwijają w sposób niekontrolowany. Nowotwór rozwija się na powierzchni komórek macicy, a z biegiem czasu może wnikać głębiej w macicę i sąsiadujące tkanki.

Rak szyjki macicy rozwija się powoli i może nie dawać żadnych objawów, natomiast dzięki badaniom cytologicznym możliwa jest diagnoza we wczesnym stadium choroby. W większości przypadków przyczyną nowotworu jest infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Źródło: OT.423.1.18.2025

Epidemiologia

Rak szyjki macicy jest czwartym najczęściej występującym rodzajem raka wśród kobiet na świecie z 604 127 nowych przypadków i 341 831 zgonów odnotowanych w 2020 roku. Większość przypadków to gruczolakorak poprzedzony rakiem płaskonabłonkowym.

W Europie rocznie diagnozuje się około 58 169 nowych przypadków raka szyjki macicy (oszacowania dla 2020 roku). Rocznie na raka szyjki macicy umiera około 25 989 mieszkanek Europy (dane na 2020 r.). Rak szyjki macicy znajduje się na dziewiątym miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów u kobiet w Europie, z wykluczeniem raka skóry niebędącego czerniakiem oraz jest trzecią najczęstszą przyczyną raka u kobiet w wieku 15-44 lat (ICO 2023).

W Polsce rocznie diagnozuje się około 3 862 nowych przypadków raka szyjki macicy. Około 2 137 kobiet rocznie umiera w Polsce na raka szyjki macicy (ICO 2023pl).

Źródło: OT.423.1.44.2023

Dane NFZ

Tabela 3. Dane NFZ

Kod/ Rok	Całkowita liczba pacjentów			Liczba pacjentów stosujących pembrolizumab IV		
	2024	2025	2026*	2024	2025	2026*
B.4.	5 552	2 990	2 273	266	369	372
B.5.	713	1 413	1 073	-	-	-
B.6.	12 202	13 697	10 414	4 288	4 455	3 349
B.9.FM.	18 476	23 009	21 541	2 553	3 239	2 177
B.10.	3 586	4 057	2 961	586	858	597
B.52.	995	1 004	697	684	774	532
B.58.	1 603	1 878	1 301	165	156	108
B.59.	3 848	4 468	3 730	816	1 018	781
B.141.FM.	799	1 465	1 290	-	155	164
B.148.	139	536	754	12	107	177
B.159.	181	766	691	179	567	566

* stan aktualny na czerwiec 2026 r.

2.3. Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla leku Keytruda (pembrolizumab) w formie do podania podskórnego (SC) wskazał lek Keytruda podawany dożylnie (IV).

Wybór tego komparatora w odniesieniu do programów lekowych B.4., B.5., B.6., B.9.FM., B.10., B.58., B.59., B.141.FM., B.148., B.159. należy uznać za zasadny.

Z kolei w odniesieniu do programu lekowego B.52. (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi), ze względu na brak refundacji pembrolizumabu IV zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1.10.2026, nie stanowi on odpowiedniego komparatora względem ocenianej technologii.

Dodatkowo należy zauważyć, że na dzień złożenia wniosku procesy refundacyjne dla wybranego przez wnioskodawcę komparatora tj. pembrolizumabu w formie do podania dożylnego były w toku dla części ocenianych wskazań w ramach programów lekowych: B.5., B.10., B.52. oraz B.58. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1.10.2026 r., pembrolizumab IV został objęty refundacją dla części z tych programów tj. B.5., B.10. oraz B.58: programów:

- **B.5** - I linia leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych,
- **B.10** - I linii leczenia raka nerkowokomórkowego,
- **B.58** - I linii leczenia HER2-dodatniego raka żołądka i lub połączenia żołądkowo-przełykowego,
- **B.58** - I linii leczenia HER2-ujemnego raka żołądka i lub połączenia żołądkowo-przełykowego.

Natomiast w odniesieniu do programu lekowego B.52., zgodnie z pismem MZ z dn. 11.09.2026 r., znak PLR.4501.10.2026.MSO, proces oceny pembrolizumabu IV pozostaje dalej w toku, w związku z czym nie może on stanowić komparatora dla ocenianej technologii:

- **B.52** - Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi - terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa.

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wnioskowanej technologii z właściwym komparatorem w odniesieniu do wskazania obejmującego leczenie okołooperacyjne płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (PL B.52.), w związku z tym w ramach niniejszej AWA przedstawiono następujące wyniki w oparciu o AWA nr OTAP.4131.3.2026 dla leku Keytruda IV, w ramach której komparatorem był schemat SoC tj. operacja + radioterapia ± cisplatyna:

- podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej oraz bezpeiczeństwa w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-689 (pembrolizumabu IV + SoC vs SoC),
- zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej dla porównania pembrolizumabu IV + SoC vs SoC,
- zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego.

2.4. Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej,
- dr n. med. Wiesław Bal, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej,
- dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej.
- dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspertki dr n. med. Joanna Streb oraz dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż wskazały na szczególną korzyść ze stosowania ocenianej technologii (pembrolizumabu w formie podania podskórnego) w populacji pacjentów przyjmujących pembrolizumab w monoterapii. Z kolei dr n. med. Joanna Streb wskazała dodatkowo takie grupy pacjentów jak, pacjenci czynni zawodowo oraz pacjenci z utrudnionym dostępem do żył. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski jako grupę pacjentów, którzy mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii również wskazał pacjentów z utrudnionym dostępem do żył.

Żaden z ekspertów ankietowanych przez Agencję nie zgłosił obaw dotyczących potencjalnych nadużyć lub niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii.

Jako rozwiązania, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach wymieniano następujące kwestie: skuteczna profilaktyka i wykrywanie nowotworów we wcześniejszych stadiach zaawansowania oraz prowadzenie postępowania w ośrodkach kompetencji, a także sposób rozliczania. Ponadto według opinii dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, stosowanie pembrolizumabu w postaci podskórnej poprawia komfort leczenia oraz skraca pracę personelu pielęgniarskiego z 30 min. dla dożylnego do 2 min. dla podania podskórnego.

Przejęcia udziałów w rynku

Opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję nie są jednoznaczne w kwestii przejmowania przez pembrolizumab SC udziałów w rynku innych leków aktualnie refundowanych w ramach poszczególnych programów lekowych zgodnych z przedmiotem oceny – w opinii 3 ekspertów pembrolizumab SC będzie przejmował udziały jedynie pembrolizumabu IV, natomiast w opinii 1 eksperta pembrolizumab SC może (nie musi) zastąpić inną technologię dostępną w ramach ocenianych programów lekowych tj. niwolumab.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, zrefundowanie pemrbolizumabu w postaci podskórnej nie wpłynie na inne inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, ponieważ w przypadku obu najczęściej stosowanych (niwolumab i atezolizumab) dostępna jest lub będzie w niedługim czasie postać podskórna.

Natomiast zgodnie z opinią dr n. med. Joanny Streb wprowadzenie refundacji pembrolizumabu SC będzie wiązało się z przejmowaniem udziałów w rynku jedynie pembrolizumabu podawanego dożylnie w monoterapii. Natomiast podawanie pembrolizumabu w ramach terapii wielolekowej będzie w formie podania dożylnego, ponieważ inne cytostatyki będą podawane dożylnie.

W opinii dr. n. med. Wiesław Bala, zaznaczono, że pembrolizumab SC, może (nie musi) zastąpić niwolumab np. w programie leczenia czerniaka lub połączenie niwolumab + kabozantynib w leczeniu raka nerki. Natomiast czy zastąpi cokolwiek będzie zależało od sposobu rozliczania terapii (np. podanie podskórne – tryb ambulatoryjny, podanie dożylne – w ramach hospitalizacji).

2.5. Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie pembrolizumab SC vs pembrolizumab IV

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją oraz 1 badanie bez randomizacji:

- Felip 2025 (3475A-D77) - wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność pembrolizumabu w postaci podskórnej (PBR SC) w porównaniu z pembrolizumabem w postaci dożylnej (PBR IV) w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawanasowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP);
- Cohen 2025 (3475A-C18) - wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie I fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, biodostępność i farmakokinetykę PBR SC u pacjentów z różnymi rodzajami guzów litych (PBR SC w dawce 395 mg populacji pacjentów z czerniakiem).
- Casarini 2025 (3475A-F11) - randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy w układzie grup naprzemianległych oceniające preferencje i poziom satysfakcji pacjentów ze stosowania PBR SC w porównaniu z PBR IV w populacji pacjentów z: resekcyjnym czerniakiem w stadium zaawansowania IIB, IIC lub III; resekcyjnym rakiem nerki wysokiego i umiarkowanego ryzyka; wcześniej nieleczonym NDRP w IV stadium zaawansowania i ekspresją PD-L1 wynoszącą ≥50% [Komentarz analityka Agencji: na dzień złożenia wniosku badanie dostępne w formie doniesień konferencyjnych, natomiast w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił badanie w postaci pełnotekstowej].

Jako ograniczenie AKL należy wskazać fakt, iż pomimo szerokiego zakresu ocenianych wskazań, obejmującego 11 programów lekowych, w AKL Wnioskodawcy zidentyfikowano jedynie trzy badania pierwotne, dotyczące ograniczonej liczby wskazań (NDRP, czerniak oraz rak nerki). W związku z brakiem badań odnoszących się bezpośrednio do leczenia formą podskórną pembrolizumabu pacjentów w pozostałych wnioskowanych wskazaniach, utrudnione jest wnioskowanie w zakresie skuteczności leku podawanego w ww. formie. Należy jednocześnie zauważyć, że zgodnie z raportem EMA z 2025 r. w oparciu o dane historyczne nie stwierdza się różnic w farmakokinetyce pembrolizumabu między różnymi nowotworami, dlatego też w opinii EMA wnioski dotyczące farmakokinetyki dla konkretnego wskazania mogą mieć zastosowanie także dla innych wskazań.

Felip 2025

Farmakokinetyka

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi (PK) w badaniu Felip 2025 były $AUC_{0–6\ tyg}$ w 1. cyklu leczenia oraz C_{trough} w stanie stacjonarnym, tj. 3. cyklu. Hipotezę non-inferiority w zakresie ekspozycji na PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH uznawano za potwierdzoną, jeżeli dolna granica przedziału ufności dla ilorazu średnich geometrycznych (GMR) była większa niż 0,8.

Wykazano non-inferiority dla obu pierwszorzędowych PK: $AUC_{0–6\ tyg}$: GMR=1,14 (96%CI: 1,06; 1,22), p<0,0001 oraz C_{trough}: GMR=1,67 (94%CI: 1,52; 1,84), p<0,0001.

Skuteczność terapii

Dla okresu obserwacji 9,6 mies., w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego przeżycia całkowitego (OS) nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami [HR = 0,81 (95% CI: 0,53; 1,22)], a mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. W odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) także nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami [HR = 1,05 (95% CI: 0,78; 1,43)], a mediana PFS wyniosła 8,1 mies. w grupie PBR SC + CTH oraz 7,8 mies. w grupie PBR IV + CTH.

W odniesieniu do punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie i czasu jej trwania, również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W odniesieniu do oceny jakości życia, nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami względem średniej zmiany w globalnej ocenie stanu zdrowia i w zakresie 2 przedstawionych domen funkcjonalnych (funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania w rolach społecznych) ocenianych kwestionariuszem EORTC QLQ C30, a także w zakresie ogólnej oceny jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ 5D 5L.

Casarini 2025

Preferencje i satysfakcja pacjentów

Wyniki badania Casarini 2025 wskazują, iż po zastosowaniu obu form podania PBR większość pacjentów preferowała podanie podskórne. Spośród 118 pacjentów, którzy ocenili obie formy leczenia, 77 (65%) wskazało PBR SC, natomiast 38 (32%) preferowało PBR IV. Brak preferencji zadeklarowało 3 pacjentów (3%). Preferencja dla PBR SC była częstsza niezależnie od kolejności stosowania obu form podania: PBR SC wybrało 56% pacjentów, którzy otrzymywali najpierw PBR SC, a następnie PBR IV, oraz 74% pacjentów leczonych w odwrotnej kolejności.

Wśród pacjentów preferujących PBR SC najczęściej wskazywanymi przyczynami były bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku (62%) oraz krótszy czas pozostawania w placówce medycznej (64%). Wśród pacjentów preferujących PBR IV najczęściej wskazywano bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku (76%) oraz niższy poziom stresu emocjonalnego podczas podania (50%).

Porównanie pembrolizumab IV + SoC vs SoC

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wnioskowa nej technologii z właściwym komparatorem w odniesieniu do wskazania obejmującego leczenie okołooperacyjne płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (PL B.52.), w związku w tym w ramach niniejszej AWA przedstawiono podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-689, na postawie AWA nr OTAP.4131.3.2026 dla leku Keytruda IV. W badaniu KEYNOTE-689 porównywano pembrolizumab IV dodany do standardowej terapii okołooperacyjnej złożonej z radioterapii z/lub bez cisplatyny z samym standardowym postępowaniem okołooperacyjnym złożonym z radioterapii z/lub bez cisplatyny.

Dodanie pembrolizumabu IV do standardowego leczenia okołooperacyjnego w porównaniu z samym standardowym leczeniem okołooperacyjnym wykazało istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (HR = 0,70 [0,55; 0,89]; p = 0,003]. Leczenie z zastosowaniem pembrolizumabu IV w porównaniu z komparatorem przyczyniło się do istotnej statystycznie 28-procentowej redukcji ryzyka zgonu (HR = 0,72 [0,56; 0,94]; p < 0,05). W analizowanym okresie obserwacji nie osiągnięto median OS w żadnym z porównywanych ramion badania.

2.6. Analiza bezpieczeństwa

Porównanie pembrolizumab SC vs pembrolizumab IV

W badaniu Felip 2025 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PBR SC + CTH oraz PBR IV + CTH w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE), zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAE) 3.-5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. serious adverse events, SAE) związanych z leczeniem, TEAE prowadzących do zgonu ani zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia.

W badaniu Felip 2025 odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania TRAE na korzyść ocenianej interwencji (90%) w porównaniu z grupą kontrolną (96%) [RR=0,94 (95%CI: 0,89; 0,99)].

W ramieniu 4. badania Cohen 2025 TEAE wystąpiły u 95% pacjentów, w tym u 16% TEAE 3.-5. stopnia. TRAE odnotowano u 55%, w tym u 2% TRAE 3.-5. stopnia. SAE związane z leczeniem wystąpiły u 2% pacjentów, TEAE prowadzące do zgonu u 5% pacjentów, a reakcje związane z podaniem u 20% pacjentów. W badaniu Cohen 2025 nie zidentyfikowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa PBR SC.

Porównanie pembrolizumab IV + SoC vs SoC

W ramach AWA nr OTAP.4131.3.2026 przedstawiono analizę bezpieczeństwa w oparciu o badanie rejestracyjne KEYNOTE-689, w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia lub przeszli operację. Oceniano całkowitą liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzenia ≥ 3 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu, a także zdarzenia o podłożu immunologicznym.

W badaniu KEYNOTE-689 wykazano, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z większą częstością zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym zdarzeń ≥3 stopnia w porównaniu do ramienia bez pembrolizumabu, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznej. Do najważniejszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w grupie pembrolizumab IV + SoC należały m.in. zaburzenia endokrynologiczne,

reakcje skórne oraz zapalenie płuc związane z immunoterapią. W analizie odnotowano również przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym pojedynczy przypadek zapalenia płuc zakończony zgonem.

Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu IV uznano jednak za zgodny z dotychczas znanym profilem leku i nie zidentyfikowano nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

2.7. Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przedstawiono w formie analizy minimalizacji kosztów, w ramach której porównano koszty stosowania terapii pembrolizumabem SC z terapią pembrolizumabem IV w ramach programów lekowych: B.4., B.5., B.6., B.9.FM., B.10., B.58., B.59., B.141.FM., B.148., B.159. W analizie przyjęto 1-roczny horyzont czasowy.

Ponadto oszacowania wnioskodawcy dla programu lekowego B.52 (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi) mają ograniczony wpływ na wnioskowanie z uwagi na trwający proces refundacyjny dla pembrolizumabu w formie podania dożylnego. Ze względu na równoczesny brak przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównania ocenianej interwencji z właściwym komparatorem tj. SoC, przedstawiono oszacowania własne Agencji.

Oszacowania wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy obejmującymi wszystkie oceniane programy lekowe, w wariancie z RSS, stosowanie pembrolizumabu SC w miejsce pembrolizumabu IV jest tańsze, a prognozowane oszczędności z perspektywy NFZ .

Według oszacowań wnioskodawcy z perspektywy NFZ, w wariancie z RSS, stosowanie pembrolizumabu SC w miejsce pembrolizumabu IV jest droższe w przypadku poniższych programów:

- w ramach programu lekowego B.6. droższe
- w ramach programu lekowego B.9.FM droższe
- w ramach programu lekowego B.52. droższe
- w ramach programu lekowego B.58. droższe

Według oszacowań wnioskodawcy z perspektywy NFZ w wariancie z RSS, stosowanie pembrolizumabu SC w miejsce pembrolizumabu IV jest tańsze w przypadku poniższych programów:

- w ramach programu lekowego B.4. tańsze
- w ramach programu lekowego B.5:tańsze
- w ramach programu lekowego B.10. tańsze
- w ramach programu lekowego B.59. tańsze
- w ramach programu lekowego B.141.FM. tańsze
- w ramach programu lekowego B.148. tańsze
- w ramach programu lekowego B.159. tańsze

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Keytruda SC nad lekiem Keytruda IV, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartości cen zbytu netto produktów leczniczych Keytruda 395 mg oraz Keytruda 790 mg, przy których koszty ich stosowania nie są wyższe od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynoszą zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS.

Oszacowania własne Agencji

Według obliczeń własnych Agencji na postawie modelu wnioskodawcy w wariancie z RSS, stosowanie pembrolizumabu SC w miejsce pembrolizumabu IV jest droższe. Prognozowane dodatkowe koszty z perspektywy NFZ wyniosły:

Progowe wartości cen zbytu netto produktu leczniczego Keytruda, przy których koszt jego stosowania nie przekracza kosztu refundowanej technologii opcjonalnej, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, wynoszą:

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wnioskowanej technologii z właściwym komparatorem w odniesieniu do wskazania obejmującego leczenie okołooperacyjne płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (PL B.52.), w związku w tym w ramach niniejszej AWA przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej w oparciu o AWA nr OTAP.4131.3.2026 dla leku Keytruda IV, w ramach której porównano zastosowanie pembrolizumabu IV w schemacie z leczeniem standardowym (SoC) z leczeniem SoC.

Zgodnie z zaktualizowanymi oszacowaniami na podstawie modelu przedłożonego w ramach oceny przeprowadzonej w AWA nr OTAP.4131.3.2026, stosowanie pembrolizumabu IV wraz z terapią standardową (SoC) w miejsce samej terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł Wartość ta znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

2.8. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego NFZ. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2027 roku. W analizie wnioskodawcy założono, że pembrolizumab SC będzie finansowany w ramach wszystkich wskazań będących przedmiotem oceny, w których refundacją objęta jest obecnie dożylna forma leku oraz w ramach wskazań znajdujących się w toku procesu refundacyjnego dla pembrolizumabu do podania dożylnego (IV).

W ramach AWB wnioskodawcy dla programu lekowego B.52 (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi) przedstawiono wyniki przy założeniu finansowania pembrolizumabu podawanego dożylnie, przy czym aktualnie nie jest on finansowany we środków publicznych. Jednocześnie w analizie wnioskodawcy nie zaprezentowano wyników porównania z właściwym komparatorem, tj. leczeniem standardowym (SoC).

Ponadto w ramach AWB wnioskodawcy .

Oszacowania wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC we wszystkich wnioskowanych wskazaniach, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Poniżej przedstawiono wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy w podziale na oceniane programy lekowe.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS wprowadzenie finansowania leku Keytruda SC w poniżej wymienionych programach lekowych będzie wiązało się z perspektywy NFZ:

- w programie lekowym B.4,
- w programie lekowym B.5,
- w programie lekowym B.10,
- w programie lekowym B.59,
- w programie lekowym B.141.FM
- w programie lekowym B.148,
- w programie lekowym B.159,

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS wprowadzenie finansowania leku Keytruda SC w poniżej wymienionych programach lekowych będzie wiązało się z perspektywy NFZ:

- w programie lekowym B.6,
- w programie lekowym B.9.FM
- w programie lekowym B.52, odpowiednio w I i II roku],
- w programie lekowym B.58

Oszacowania własne Agencji

Według oszacowań własnych Agencji w wariancie z RSS wprowadzenie finansowania leku Keytruda SC w poniżej wymienionych programach lekowych będzie wiązało się z perspektywy NFZ:

-

Z uwzględnieniem oszacowań własnych Agencji dla programów lekowych oraz oszacowań wnioskodawcy dla pozostałych programów lekowych, w wariancie z RSS, w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC we wszystkich wnioskowanych wskazaniach odpowiednio w I i II roku.

2.9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowane zmiany w programach lekowych objętych zleceniami będącymi przedmiotem oceny w ramach niniejszej AWA dotyczyły w większości przypadków wprowadzenia zapisów uwzględniających podskórną postać pembrolizumabu w zakresie jej dawkowania oraz dostosowanie zapisów dotyczących czasu leczenia.

Natomiast w odniesieniu do programu lekowego **B.52.** (płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi - terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa.), zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 1.10.2026 r., pembrolizumab nie jest refundowany w leczeniu okołooperacyjnym, w związku z czym oceniane w ramach niniejszej AWA zmiany należy uznać za istotne gdyż wprowadzają nowe wskazanie dla pembrolizumabu.

Ponadto w ramach programów lekowych B.52 oraz B.141 wprowadzono dodatkowe modyfikacje zapisów, które przedstawiono w rozdz. 7 niniejszej AWA.

2.10. Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania Agencji nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej podskórnego podania pembrolizumabu. Odnaleziono jedynie informację na stronie NICE z 2025 r. dotyczącą odstąpienia od oceny pembrolizumabu podawanego podskórnie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym NDRP. W uzasadnieniu wskazano, że oceniana technologia stanowi nową postać farmaceutyczną pembrolizumabu, którego postać dożylna była przedmiotem wcześniejszych ocen NICE. W związku z powyższym uznano, że przeprowadzenie odrębnej oceny postaci podskórnej nie wniosłoby dodatkowej wartości.

2.11. Uwagi dodatkowe

Brak.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, Pembrolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 395 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778025637 Keytruda, Pembrolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 790 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778025644
Kod ATC	L01FF02
Droga podania	podanie we wstrzyknięciu podskórnym
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy 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. Produkt leczniczy 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 mikrośrodowisku guza.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 roku. **Data rejestracji wnioskowanej drogi podania (podanie podskórne): listopad 2025 roku.**
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Keytruda jest wskazany do stosowania w leczeniu: • czerniaka, • niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), • złośliwego międzybłoniaka opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM) • klasycznych chłoniaków Hodgkina (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL), • raka urotelialnego, • raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC), • raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell carcinoma*, RCC), • nowotworów z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability high*, MSI-H) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR), • raka przełyku, • potrójnie ujemnego raka piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC), • raka endometrium (ang. *endometrial carcinoma*, EC), • raka szyjki macicy, • raka dróg żółciowych (ang. *biliary tract carcinoma*, BTC), • gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ):
Status leku sierocego	Nie dotyczy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1. Kryteria kwalifikacji w PL B.4.

Tabela 5. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.4.

B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)
Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka jelita grubego 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony rak jelita grubego; 3) uogólnienie nowotworu (IV stopień zaawansowania); 4) niemożliwe radykalne leczenie miejscowe; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego pembrolizumabem w monoterapii w pierwszej linii leczenia systemowego** 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1) potwierdzenie niestabilności mikrosatelitarnej wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeń mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR); 2) brak leczenia glikokortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca; 3) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego.

3.1.2. Kryteria kwalifikacji w PL B.5.

Tabela 6. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.5.

B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD -10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)
Kryteria kwalifikacji do leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie lub cytologicznie potwierdzony miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych; 3) dodatni status fuzji lub rearanżacji FGFR 2 potwierdzony przy użyciu zwalidowanego badania diagnostycznego – dotyczy terapii pemigatynibem; 4) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 5) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 7) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 9) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 10) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne kwalifikowanie chorych po wcześniejszym radykalnym wycięciu przerzutów lub przeprowadzeniu radioterapii stereotaktycznej z nieobecnością zmian w badaniach obrazowych i stanem bezobjawowym); 11) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni durwalumabem lub pembrolizumabem lub pemigatynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

3.1.3. Kryteria kwalifikacji w PL B.6.

Tabela 7. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.6.

B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)
Kryteria kwalifikacji do leczenia: **1.11. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii** 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie patomorfologiczne w stopniu: IB (guzy T2a o średnicy 4 cm) lub II lub IIIA lub IIIB [(T3-4 (guzy o średnicy >7cm), N2 wg 8. wersji klasyfikacji TNM; 3) wcześniejsza radykalna (cecha R0) resekcja guza płuca i limfadenektomia węzłów chłonnych śródpiersia; 4) przebyta chemioterapia uzupełniająca oparta na pochodnych platyny, zgodnie z wytycznymi postępowania; 5) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50% w materiale pooperacyjnym potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 6) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 7) wykluczenie wcześniejszego leczenia wstępnego (neoadjuwantowego); 8) wiek powyżej 18 roku życia; 9) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 10) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 11) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 13) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 14) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu określonych w ChPL; 15) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. **1.13. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia okołooperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym:** 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); 2) nieobecność mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy, potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 3) przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego; 4) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca; 5) stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej; 6) wiek powyżej 18 roku życia; 7) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 8) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 11) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 12) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii określonych w ChPL; 13) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. **1.15. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab […]** • rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 ≥ 50% – pembrolizumab […] w monoterapii, • rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny, • rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50% – pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną 1) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) ocena ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu: a. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 50% lub większy – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu w monoterapii […], b. odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 poniżej 50% – kryterium kwalifikacji do stosowania pembrolizumabu […] w skojarzeniu z chemioterapią;

B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)
3) wykluczenie obecności mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 w przypadku raka gruczołowego, wielkokomórkowego lub niedrobnokomórkowego raka płuca NOS (w przypadku rozpoznania raka płaskonabłonkowego wykonanie testów molekularnych nie jest wymagane); 4) stopień zaawansowania klinicznego IV (stadium uogólnienia) lub III z brakiem możliwości przeprowadzenia leczenia radykalnego (radiochemioterapia, radioterapia, chirurgia); 5) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 6) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); 7) wiek powyżej 18 roku życia; 8) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, łuszczycy i bielactwa; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiająca leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu i ipilimumabu, durwalumabu i tremelimumabu, tislelizumabu, pemetreksedu, paklitakselu, pochodnych platyny określonych w odpowiednich ChPL; 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

3.1.4. Kryteria kwalifikacji w PL B.9.FM

Tabela 8. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.9.FM

B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
Kryteria kwalifikacji (potrójnie ujemny rak piersi): **1.4.1. leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu:** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi; 3) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%); 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 5) kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i N0 6) wartość LVEF co najmniej 50%; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego; 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 10) brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii; 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 12) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 13) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia okołooperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. **2.4.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitakselem albo z gemcytabiną i karboplatyną (I linia leczenia TNBC)** 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.: a. rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub b. miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania); 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;

B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)
4) udokumentowany brak ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych ⩾1%; 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)); 6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu; 7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu; 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia; 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia; 13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

3.1.5. Kryteria kwalifikacji w PL B.10.

Tabela 9. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.10.

B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)
Leczenie adjuwantowe: **1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem** 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym; 2) pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (NED, No Evidence of Disease): a) pośrednie-wysokie ryzyko: - pT2 ze stopniem złośliwości histologicznej 4 (ang. Grade 4) lub cechami mięsakowatymi, bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0), - pT3, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0), b) wysokie ryzyko: - pT4, każdy stopień złośliwości histologicznej bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) i przerzutów odległych (M0), - dowolny pT, każdy stopień złośliwości histologicznej z zajęciem węzłów chłonnych i nieobecnością przerzutów odległych (M0), c) stadium M1 bez objawów choroby: - stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu doszczętnej resekcji przerzutów lub - stan po wykonaniu nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej i przeprowadzeniu stereotaktycznej radioterapii wszystkich przerzutów z uzyskaniem ich remisji; 3) brak wcześniejszego leczenia systemowego raka nerki lub radioterapii (nie dotyczy radioterapii stereotaktycznej przerzutów raka nerki); 4) czas do rozpoczęcia leczenia uzupełniającego pembrolizumabem: a) w przypadku choroby ograniczonej do nerki (chorzy bez cechy M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od przeprowadzenia nefrektomii radykalnej lub oszczędzającej z uzyskaniem ujemnych marginesów chirurgicznych, b) w przypadku choroby z przerzutami (chorzy z cechą M1) stosowanie pembrolizumabu należy rozpocząć przed upływem 12 tygodni od leczenia miejscowego zmian przerzutowych; 5) ukończony 18. rok życia; 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami w aktualnej ChPL; 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL; 9) stan sprawności wg skali ECOG 0-1; 10) w przypadku wcześniejszego zachorowania na inny nowotwór kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane z tym nowotworem; 11) niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii.

B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)
Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. **I linia leczenia:** 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie: a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych - w przypadku kabozantynibu, b) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym - w przypadku niwolumabu z ipilimumabem, c) raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego - w przypadku kabozantynibu z niwolumabem, pembrolizumabu z aksytynibem; 2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego; 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki; 4) stan sprawności według skali Karnofsky'ego 70-100; 5) ukończony 18. rok życia; 6) uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone udokumentowaną decyzją konsylium multidyscyplinarnego; 7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych (wg aktualnej wersji RECIST); 8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy); 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem; 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL; 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków. 1.2.4. **Pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem** 1) pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC; 2) brak wcześniejszego leczenia raka nerki inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) w tym leczenia adjuwantowego; 3) brak wcześniejszego leczenia aksytynibem w monoterapii; 4) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego; 5) niestosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone); 6) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.

3.1.6. Kryteria kwalifikacji w PL B.52.

Tabela 10. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.52.

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) lub nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10 C11)
Pembrolizumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani **1.1. Leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi - leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym** 1.1.1. Kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzony, nieprzerzutowy, płaskonabłonkowy nowotwór: a) ustnej części gardła stopnia III T4 (N0-N2) p16+, lub b) ustnej części gardła stopnia III/IVA p16−, lub c) jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego); 2) możliwość przeprowadzenia resekcji chirurgicznej; 3) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi; 4) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 5) ekspresja CPS ≥ 1; 6) wiek powyżej 18. roku życia; 7) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 9) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 10) nieobecność przeciwskazań:

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) lub nowotworem złośliwym części nosowej gardła (ICD-10 C11)
a) w przypadku monoterapii: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, b) w przypadku terapii skojarzonej: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii opartej na cisplatynie, zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego. **1.2 Leczenie pembrolizumabem dorosłych pacjentów z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi:** a) ekspresja CPS ≥ 1 – pembrolizumab w monoterapii w przypadku wolnej progresji oraz niewielkiego nasilenia dolegliwości i objawów związanych z nowotworem, b) ekspresja CPS ≥ 1 – pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) w przypadku dynamicznej progresji lub nasilonych dolegliwości i objawów zależnych od nowotworu (możliwość uzyskania szybszej odpowiedzi indukowanej przez chemioterapię); 1.1.2. Kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzony płaskonabłonkowy nowotwór jamy ustnej, ustnej lub krtaniowej części gardła lub krtani (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego) z nawrotem miejscowym lub/i regionalnym po leczeniu loko regionalnym lub przerzutami odległymi; 2) brak możliwości ratującego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem: 4) chemioterapii lub 5) leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego lub 6) immunoterapii (jednak dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie immunoterapii okołooperacyjnej, jeśli zostało ono zakończone w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapią); 7) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 8) wiek powyżej 18. roku życia; 9) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 12) nieobecność przeciwwskazań: a) w przypadku monoterapii: brak przeciwskazań do stosowania pembrolizumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, b) w przypadku terapii skojarzonej: brak przeciwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii opartej na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

3.1.7. **Kryteria kwalifikacji w PL B.58.**

Tabela 11. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.58.

B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)
Leczenie raka przełyku i połączenia żołądkowo-przełykowego **Leczenie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) 2) leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia).** Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). **Leczenie zaawansowanego gruczolakoraka przełyku (EAC) pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodną platyny i fluoropirymidynę dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym gruczolakorakiem przełyku nieoperacyjnym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 (I linia leczenia).** Do leczenia pembrolizumabem kwalifikowani są pacjenci, u których wykluczone jest stosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu miejscowo zaawansowanego gruczolakoraka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie). 1. Kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) histologicznie potwierdzony: - płaskonabłonkowy lub gruczołowy rak przełyku miejscowo zaawansowany nieoperacyjny lub z przerzutami – dotyczy leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią,

B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)

3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score):
   ≥ 10 w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią;
4) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg TPS (tumor proportion score) ≥ 1 % – dotyczy leczenia ESCC niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo ipilimumabem;
5) udokumentowana i potwierdzona ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 5 % za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test – dotyczy leczenia tislelizumabem w skojarzeniu z chemioterapią;
6) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia EAC niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz leczenia EAC pembrolizumabem;
7) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
8) sprawność w stopniu 0-1 według skali ECOG;
9) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca;
10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
11) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);
12) nieobecność objawowych przerzutów do OUN;
13) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego;
14) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;
15) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
16) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL;
17) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Leczenie raka żołądka i połączenia żołądkowo-przełykowego

Leczenie pembrolizumabem 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).

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).

Leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodne platyny dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 (I linia leczenia).

Do leczenia kwalifikowani są pacjenci wcześniej nieleczeni systemowo z powodu choroby zaawansowanej/przerzutowej. Za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej z nawrotem powyżej 6 miesięcy od jej zakończenia (stosowanie wcześniejszej immunoterapii wyklucza ponowne jej wykorzystanie).

1. Kryteria kwalifikacji

1) wiek 18 lat i powyżej;
2) histologiczne rozpoznanie gruczolakoraka żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego;
3) udokumentowana i potwierdzona zwalidowanym testem ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wg skali CPS (combined positive score) ≥ 5 – dotyczy leczenia niwolumabem lub CPS ≥ 1 – dotyczy leczenia pembrolizumabem;
4) udokumentowana i potwierdzona ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 5 % za pomocą przeznaczonego do tego celu testu IVD posiadającego oznakowanie CE. Jeśli oznaczenie za pomocą testu CE IVD nie jest dostępne, należy zastosować alternatywny zwalidowany test – dotyczy leczenia tislelizumabem
5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik /-/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem lub pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią;
6) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – dotyczy leczenia trastuzumabem derukstekanem lub pembrolizumabem w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią;
7) brak leczenia kortykosteroidami w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu dziennie w ciągu ostatniego miesiąca - dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem lub pembrolizumabem;
8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
9) stan sprawności 0-1 według skali ECOG;
10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
11) brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL);

B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)
12) nieobecność objawowych przerzutów do OUN – dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem lub pembrolizumabem lub triflurydyną z typiracylem lub trastuzumabem derukstekanem; 13) nieobecność przerzutów do OUN – dotyczy leczenia ramucyrumabem; 14) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 15) nieobecność aktywnej choroby autoimmunologicznej wymagającej aktywnego leczenia immunosupresyjnego – dotyczy leczenia niwolumabem lub tislelizumabem lub pembrolizumabem; 16) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 17) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 18) wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

3.1.8. Kryteria kwalifikacji w PL B.59.

Tabela 12. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.59.

B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)
Kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej (dla terapii niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem wiek 12 lat i powyżej; dla niwolumabu w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka w stadium IIB/IIC wiek 12 lat i powyżej); 2) histopatologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych: a) w stadium zaawansowania IIB lub IIC (dotyczy terapii uzupełniającej pembrolizumabem lub niwolumabem), b) w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumabem z relatlimabem lub wemurafenibem z kobimetynibem lub dabrafenibem z trametynibem lub enkorafenibem z binimetynibem, c) po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III (dla terapii uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem) lub z przerzutami odległymi (tylko dla terapii uzupełniającej niwolumabem); d) w stadium zaawansowania IIIB, IIIC, IIID (klinicznego, operacyjnego) – dla terapii przedoperacyjnej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem; 3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 4) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST – nie dotyczy leczenia uzupełniającego i przedoperacyjnego; 5) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; 7) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytym leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; 8) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 9) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii **1.2.1. niwolumabem lub pembrolizumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii skojarzonej niwolumabem z relatlimabem** 1) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu oraz z wyjątkiem stosowania wcześniejszej terapii przedoperacyjnej niwolumabem z ipilimumabem) oraz a) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry lub b) nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe stosowane w zaawansowanym stadium czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem lub niwolumabu z relatlimabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. Wcześniejsze leczenie uzupełniające terapią anty-PD-l czerniaka w stopniu IIB lub IIC (dotyczy pembrolizumabu i niwolumabu), czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych (dotyczy niwolumabu lub pembrolizumabu) lub z przerzutami odległymi (dotyczy tylko niwolumabu), po całkowitej resekcji; nie wyklucza z możliwości zastosowania immunoterapii w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV. 2) potwierdzenie ekspresji PDL1 < 1% na komórkach nowotworu (dotyczy terapii niwolumabem z relatlimabem). **1.2.4. uzupełniającej niwolumabem lub pembrolizumabem** 1) całkowita resekcja czerniaka (jeśli nie ma wskazań do uzupełniającej limfadenektomii wystarczająca jest jedynie biopsja węzła wartowniczego) – czas od resekcji maksymalnie 16 tygodni lub 12 tygodni, jeżeli terapia uzupełniająca (wyłącznie niwolumabem) podawana jest po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej niwolumabem z ipilimumabem);

B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)
2) potwierdzenie zajęcia węzłów chłonnych (dla terapii niwolumabem lub pembrolizumabem) lub przerzutów odległych (dla terapii niwolumabem) w stadiach zaawansowania III – IV (nie dotyczy terapii uzupełniającej niwolumabem stosowanej po terapii neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, która dotyczy jedynie chorych w klinicznym stopniu III); 3) brak wystarczającej odpowiedzi patomorfologicznej po zastosowaniu terapii neoadjuwantowej niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem – tylko dla terapii adjuwantowej niwolumabem (jako niewystarczającą odpowiedź patomorfologiczną definiuje się więcej niż 10% żywego utkania nowotworowego w materiale pooperacyjnym); 4) wykluczenie przerzutów do węzłów wartowniczych – dla terapii pembrolizumabem lub niwolumabem w stadiach zaawansowania IIB – IIC; 5) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry – za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się: a) uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; b) leczenia przedoperacyjnego niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (wyłącznie dla terapii uzupełniającej niwolumabem) - leczenie można rozpocząć w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia.

3.1.9. Kryteria kwalifikacji w PL B.141.FM

Tabela 13. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.141.FM

B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym (ICD-10: C61, C65, C66, C67, C68)
Kryteria kwalifikacji do leczenia pacjentów z rakiem urotelialnym **Pembrolizumab stosowany jest w monoterapii w drugiej linii leczenia raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.** 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie urotelialnego raka pęcherza moczowego lub miedniczki nerkowej lub cewki moczowej lub moczowodu lub gruczołu krokowego; 2) obecność zmian mierzalnych według kryteriów klasyfikacji RECIST 1.1 przed otrzymaniem chemioterapii paliatywnej; 3) stan sprawności 0-2 według kryteriów ECOG dla erdafitynibu) lub 0-1 według kryteriów ECOG dla pozostałych leków w programie; 4) wiek 18 lat i powyżej; 5) nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych wynikających z przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym, które wymagają potrzeby zwiększania dawki leków steroidowych w ciągu miesiąca przed włączeniem leczenia (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy); 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka urotelialnego; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi pozwalająca na zastosowanie leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego; 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 10) brak przeciwwskazań do stosowania poszczególnych substancji określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego; 11) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.4. Pembrolizumabem 1) rak w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia; 2) niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka urotelialnego w oparciu o chemioterapię zawierającą pochodne platyny (progresja po 1. linii leczenia paliatywnego) lub wznowa w ciągu 12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia przed- lub pooperacyjnego pochodnymi platyny; 3) ustąpienie wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia.

3.1.10. **Kryteria kwalifikacji w PL B.148**

Tabela 14. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.148

B.148. Leczenie chorych na raka endometrium (ICD-10: C54)
Kryteria kwalifikacji do leczenia chorych z pierwotnym, zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 4) wcześniejsze leczenie terapiami hormonalnymi jest dopuszczalne i nie wlicza się do liczby zastosowanych terapii; 5) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 6) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 8) brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 10) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 1.2.3. **pembrolizumabem w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej pembrolizumebem w monoterapii** 1) potwierdzony histologicznie pierwotnie zaawansowany (wg FIGO 2009) lub nawrotowy rak endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; a) po leczeniu operacyjnym w stopniu III-IV: - w stopniu IIIA, IIIB lub IIIC1 z obecnością choroby resztkowej, - w stopniu IIIC2 lub IV bez względu na obecność choroby resztkowej, lub b) niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego w stopniu III-IV, lub c) z nawrotem choroby niekwalifikujący się do leczenia radykalnego, u chorych wcześniej nieleczonych chemioterapią, lub d) po terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej, gdy doszło do progresji choroby po co najmniej 12 miesiącach od zakończenia chemioterapii. 2) zidentyfikowana obecność albo brak obecności upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu. Tylko w przypadku udokumentowanego braku możliwości oznaczenia, dopuszcza się do leczenia pacjentki o nieznanym statusie molekularnym guza. 1.2.4. dostarlimabem albo **pembrolizumabem w monoterapii w kolejnej linii leczenia systemowego** 1) potwierdzenie nawrotowego lub zaawansowanego (stadium ≥IIIB) raka endometrium o dowolnym typie histologicznym z wykluczeniem mięsaka endometrialnego; 2) brak możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. 3) progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego schematu chemioterapii dwulekowej zawierającego platynę; 4) zidentyfikowana obecność upośledzenia naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) potwierdzonej z wykorzystaniem zwalidowanego testu. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

3.1.11. **Kryteria kwalifikacji w PL B.159**

Tabela 15. Kryteria kwalifikacji do terapii pembrolizumabem SC w PL B.159

B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)
Kryteria kwalifikacji do leczenia chorych na raka szyjki macicy 1.1 Ogólne kryteria kwalifikacji 1) rozpoznanie histologiczne raka gruczołowego lub gruczołowo-płaskonabłonkowego lub płaskonabłonkowego; 2) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST; 3) wiek powyżej 18 roku życia; 4) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; 5) nieobecność objawowych przerzutów do OUN; 6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 9) brak przeciwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL); 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwskazanie do terapii stwierdzone przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL; 11) zgoda pacjentki na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL; 12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji 1.2.1. **chorych na nowozdiagnozowanego, miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w leczeniu pierwotnym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioradioterapią, a następnie w monoterapii** 1) nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stopień III-IVA zgodnie z klasyfikacją FIGO z 2014 r.); 2) niestosowanie wcześniej terapii systemowej, immunoterapii, radykalnego leczenia chirurgicznego (tj. z zachowaną macicą) lub radioterapii z powodu raka szyjki macicy. 1.2.2. **chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy w I linii leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu** 1) przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy niekwalifikujący się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii; 2) brak wcześniejszego leczenia chemioterapią ogólnoustrojową, za wyjątkiem zastosowania jej równocześnie jako środka uwrażliwiającego na promieniowanie jonizujące (w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu); 3) potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥1, oznaczona zwalidowanym testem (w przypadku leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu).

3.2. **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję w dniach 17 - 28.08.2026 r. zidentyfikowano te same wytyczne kliniczne, które przedstawił wnioskodawca tj. dokumenty opublikowane w latach 2020-2026 ESMO, PTOK oraz NCCN – szczegóły w rodz. 2.3. oraz 4. APD Wnioskodawcy.

Analizowane dokumenty, wskazują zalecenia dotyczące stosowania pembrolizumabu jako technologii lekowej we wnioskowanych wskazaniach, nie wskazując preferencji ani odrębnych rekomendacji dla poszczególnych dróg podania leku.

Zalecenia ESMO oraz PTOK zostały opracowane na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem dożylnej postaci pembrolizumabu, która do czasu rejestracji postaci podskórnej pembrolizumabu (listopad 2025 - rejestracja przez EMA) stanowiła jedyną formę podania leku.

Wytyczne NCCN zostały zaktualizowane w 2026 uwzględniając zarówno dożylną, jak i podskórną postać pembrolizumabu, jednak nie wskazują preferowanej drogi podania.

W związku, ze wskazaniem przez wnioskodawcę niewłaściwego komparatora w odniesieniu do programu lekowego B.52. (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi), poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych opisanych w ramach AWA nr OTAP.4131.3.2026.

Zgodnie z wytycznymi NCCN z 2026 r., opisanymi w ramach AWA OTAP.4131.3.2026, w odniesieniu do leczenia płaskonabłonkowego raka: ustnej części gardła w stopniu III T4 (N0–N2) p16+ oraz ustnej części gardła w stopniu III/IVA p16−, a także jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani w stopniu III/IVA (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego), zalecanym postępowaniem jest leczenie skojarzone: połączenie leczenia operacyjnego z radioterapią, chemioterapią oraz immunoterapią z wykorzystaniem pembrolizumabu. Preferowane są schematy

z wykorzystaniem cisplatyny – zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami. W określonych sytuacjach możliwe jest także zastosowanie schematów niezawierających cisplatyny.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Pembrolizumab w formie do podania dożylnego (IV)	Tak	Pembrolizumab w formie do podania podskórnego jest alternatywą dla obecnie refundowanej i stosowanej w praktyce medycznej jedynej formy pembrolizumabu – do podania dożylnego. Wskazania rejestracyjne dla pembrolizumabu w formie dożylnej są zgodne ze wskazaniami, w których zarejestrowany został pembrolizumab w formie podskórnej.	Wybór częściowo zasadny W odniesieniu do programu lekowego B.52. (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi), ze względu na brak refundacji pembrolizumabu IV zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1.10.2026, nie stanowi on odpowiedniego komparatora względem ocenianej technologii.

Komentarz Agencji

Wybór jako komparatora pembrolizumabu w formie do podania podskórnego (SC) w odniesieniu do programów lekowych B.4., B.5., B.6., B.9.FM., B.10., B.58., B.59., B.141.FM., B.148., B.159. należy uznać za zasadny.

Z kolei w odniesieniu do programu lekowego B.52. (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi), ze względu na brak refundacji pembrolizumabu IV zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1.10.2026, nie stanowi on odpowiedniego komparatora względem ocenianej technologii.

Poniżej przedstawiono podsumowanie dostępnych technologii medycznych, finansowanych w ramach programów lekowych dla poszczególnych wskazań.

Tabela 17. Technologie medyczne finansowane w ramach poszczególnych programów lekowych.

Program lekowy	Wskazanie	Technologie medyczne
B.4.	Nowotwór jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR) – I linia leczenia	• **pembrolizumab IV** • niwolumab IV w skojarzeniu z ipilimumabem IV (refundacja od lipca 2026)
B.5.	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych – I linia leczenia oraz pacjenci nawrotowi po leczeniu chirurgicznym	• **pembrolizumab IV + CTH (refundacja od 1.10.2026)** • durwalumab IV z chemioterapią zawierającą gemcytabinę i cisplatynę
B.6.	Niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania IB, II lub IIIA lub IIIB – terapia adjuwantowa	• **pembrolizumab IV**
	Niedrobnokomórkowy rak płuca w stopniu zaawansowania II lub IIIA lub IIIB – terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa	• **pembrolizumab IV + CTH** • durwalumab IV w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed operacją, a następnie durwalumab IV w monoterapii po operacji (refundacja od lipca 2026) • niwolumab IV w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed operacją, a następnie niwolumab IV w monoterapii po operacji (w populacji pacjentów z ekspresją PDL ≥ 1%) (refundacja od lipca 2026)
	Niedrobnokomórkowy rak płuca (typ płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) z ekspresją PDL1 ≥50% - I linia leczenia	• **pembrolizumab IV** • atezolizumab IV lub SC • cemiplimab IV

Program lekowy	Wskazanie	Technologie medyczne
	Niedrobnokomórkowy rak płuca z ekspresją PDL1 <50% - I linia leczenia	a) pembrolizumab w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny (raki o typach niepłaskonabłonkowych lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50%): • **pembrolizumab IV + CTH** • cemiplimab IV + pemetreksed + pochodna platyny • durwalumab IV + tremelimumab IV + pemetreksed + pochodna platyny b) pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatyną (rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 < 50%): • **pembrolizumab IV + CTH** • niwolumab IV + ipilimumab IV + chemioterapia (2 cykle) oparta o pochodne platyny • cemiplimab IV + paklitaksel + pochodna platyny • durwalumab IV + tremelimumab IV + gemcytabina + pochodna platyny • tislelizumab IV + paklitakselem + karboplatyna
B.9.FM.	Potrójnie ujemny rak piersi miejscowo zaawansowany lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu – terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa	• **pembrolizumab IV + CTH**
	Przerzutowy lub miejscowo nieoperacyjny, nawrotowy potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 - I linia leczenia	• **pembrolizumab IV + CTH**
B.10.	Rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym (pośrednie wysokie lub wysokie ryzyko wznowy raka nerki lub chory w stadium M1 bez objawów choroby (NED, No Evidence of Disease)) – terapia adjuwantowa	• **pembrolizumab IV**
	Rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym – I linia leczenia	• **pembrolizumab IV + aksytynibem (refundacja od 1.10.2026)** • niwolumab IV w skojarzeniu z ipilimumabem IV • niwolumab IV w skojarzeniu z kabozantynibem • kabozantynib
B.52.	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi – I linia leczenia	• **pembrolizumab IV**
	Płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi - terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa	• brak [komentarz: pembrolizumab IV w toku procesu refundacyjnego]
B.58.	Miejscowo zaawansowany płaskonabłonkowy rak przełyku lub gruczolorak przełyku nieoperacyjny lub z przerzutami z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 10 - I linia leczenia	• **pembrolizumab IV + CTH** • niwolumab IV + CTH • tislelizumab IV + CTH (dotyczy jedynie zaawansowanego płaskonabłonkowego raka przełyku)
	HER2-dodatni zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 - I linia leczenia	• **pembrolizumab IV + trastuzumab + CTH (refundacja od 1.10.2026)**
	HER2-ujemny zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 1 - I linia leczenia	• **pembrolizumab IV + CTH (refundacja od 1.10.2026)** • niwolumab IV w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie (5-FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie) – wg schematów CAPOX lub FOLFOX • tislelizumab IV w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnej platyny (cisplatyna+5-fluorouracyl lub schemat CAPOX) • zolbetuksymab IV w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych fluoropirymidyny (5FU) i platyny (oksaliplatyna lub kapecytabina - według schematu FOLFOX lub CAPOX) (w populacji wykazującej

Program lekowy	Wskazanie	Technologie medyczne
		obecność klaudyny (CLDN) 18.2, definiowanej jako ≥75% komórek guza wykazujących umiarkowane do silnego immunohistochemiczne barwienie błonowego CLDN18, potwierdzone za pomocą zwalidowanego testu) **(refundacja od 1. 10.2026)**
B.59.	Czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – leczenie systemowe	• **pembrolizumab IV** • niwolumab IV w skojarzeniu z ipilimumabem IV • niwolumab IV w skojarzeniu z relatlimabem IV
	Czerniak skóry lub błon śluzowych: w stadium zaawansowania IIB lub IIC lub po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III – terapia adjuwantowa	• **pembrolizumab IV** • niwolumab IV
B.141.FM.	Rak urotelialny miejscowo zaawansowany poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia u osób dorosłych, u których doszło do progresji choroby podczas lub po uprzedniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny – II linia leczenia	• **pembrolizumab IV** • enfortumab wedotyny • erdafitynib
B.148.	Pierwotny, zaawansowany (stadium ≥III) lub nawrotowy rak endometrium - ≥II linia leczenia	• **pembrolizumab IV** • dostarlimab IV w monoterapii
	Pierwotny, zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium w stadium III–IV (po leczeniu operacyjnym), lub w III–IV stadium (brak kwalifikacji do leczenia) – I linia leczenia	• **pembrolizumab IV + CTH** • dostarlimab IV w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej dostarlimabem IV w monoterapii • durwalumab IV w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, a następnie w terapii podtrzymującej durwalumabem IV z olaparybem lub bez olaparybu w zależności od statusu molekularnego guza
B.159.	Nowozdiagnozowany, miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy - I linia leczenia	• **pembrolizumab IV + CTH**
	Przetrwały, nawrotowy lub przerzutowy rak szyjki macicy – I linia leczenia	• **pembrolizumab IV + CTH**

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była „ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (Keytruda) podawanego w iniekcji podskórnej (…)".

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z: • rakiem jelita grubego, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.4, • rakiem dróg żółciowych, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.4, • niedrobnokomórkowym rakiem płuca, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.6, • potrójnie ujemnym rakiem piersi, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.9.FM, • rakiem nerki, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.10, • rakiem narządów głowy i szyi, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.52, • rakiem przełyku, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.58, • rakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowgo, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.58, • czerniakiem skóry lub błon śluzowych, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.59, • rakiem urotelialnym, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.141.FM, • rakiem endometrium, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.148, • rakiem szyjki macicy, spełniający kryteria rozpoczęcia leczenia pembrolizumabem w ramach programu lekowego B.159. *W pierwszej kolejności poszukiwano badań obejmujących populację zgodną z PICO, a w przypadku ich braku poszukiwano badań obejmujących populacje i subpopulacje*	-	Kryteria włączenia obejmują różne wskazania, stadia choroby, linie leczenia oraz zastosowania pembrolizumabu. Samo odwołanie do kryteriów rozpoczęcia leczenia określonych w programach lekowych, bez ich szczegółowego wskazania, nie pozwala na jednoznaczne zdefiniowanie populacji objętej przeglądem.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.		
Interwencja	Pembrolizumab w formie do podania podskórnego (SC).	Dawkowanie inne niż zarejestrowane.	Brak uwag.
Komparatory	Pembrolizumab w formie do podania dożylnego (IV).	Dawkowanie inne niż zarejestrowane.	W odniesieniu do programu lekowego B.52. (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi), ze względu na brak refundacji pembrolizumabu IV zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1.10.2026, nie stanowi on odpowiedniego komparatora względem ocenianej technologii.
Punkty końcowe	• Parametry farmakokinetyczne, • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji choroby, • odpowiedź na leczenie i czas jej trwania, • bezpieczeństwo terapii, • jakość życia pacjentów, • preferencje i satysfakcja z leczenia.	-	Kryterium dotyczące parametrów farmakokinetycznych określono w sposób ogólny, bez wskazania konkretnych parametrów uwzględnianych w procesie selekcji badań.
Typ badań	• Badania kliniczne z randomizacją i bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej), • przeglądy systematyczne.	• Opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi, opisy pojedynczych przypadków.	Nie sprecyzowano, czy do przeglądu dopuszczano abstrakty konferencyjne i inne publikacje niepełnotekstowe, a także przeglądy systematyczne z metaanalizą.
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.	-	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją oraz 1 badanie bez randomizacji:

- Felip 2025 (3475A-D77) - wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność pembrolizumabu w postaci podskórnej (PBR SC) w porównaniu z pembrolizumabem w postaci dożylnej (PBR IV) w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawanasowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP);
- Cohen 2025 (3475A-C18) - wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte badanie I fazy w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność, bezpieczeństwo, biodostępność i farmakokinetykę PBR SC u pacjentów z różnymi rodzajami guzów litych;
- Casarini 2025 (3475A-F11) - randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie II fazy w układzie grup naprzemianległych oceniające preferencje i poziom satysfakcji pacjentów ze stosowania PBR SC w porównaniu z PBR IV w populacji pacjentów z: resekcyjnym czerniakiem w stadium zaawansowania IIB, IIC lub III; resekcyjnym rakiem nerki wysokiego i umiarkowanego ryzyka; wcześniej nieleczonym NDRP w IV stadium zaawansowania i ekspresją PD-L1 wynoszącą ≥50% [Komentarz analityka Agencji: na dzień złożenia wniosku badanie dostępne w formie doniesień konferencyjnych, natomiast w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił badanie w postaci pełnotekstowej].

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań efektywności rzeczywistej dotyczących PBR SC.

Tabela 19. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Felip 2025 (3475A-D77) Źródło finansowania: Merck & Co., Inc.	**Badanie III fazy:** Wieloośrodkowe (61 ośrodków, w tym w Polsce), randomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych. **Hipoteza:** Non-inferiority **Okres obserwacji:** Mediana okresu obserwacji: 9,6 mies. [6,2–16,4] [data odcięcia danych (ang. cut-off): 12 lipca 2024 r.]. Przeprowadzono także analizę przeżycia całkowitego pacjentów, która objęła 4 mies. obserwacji (nie podano informacji o medianie okresu obserwacji,	**Interwencje:** PBR SC + chemioterapia (CTH): • PBR SC 790 mg co 6 tygodni w skojarzeniu z: • pemetreksedem w dawce 500 mg/m^2 pc. oraz cisplatyną w dawce 75 mg/m2 pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pemetreksed 500 mg/m^2 pc. podawany dożylnie co 3 tygodnie (niepłaskonabłonkowy NDRP) lub • karboplatyną w dawce AUC 6 mg/ml/min oraz taksan (paklitaksel 200 mg/m^2 pc. w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu lub nab-paklitaksel 100 mg/m^2 pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu) podawany dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle. Rodzaje stosowanej CTH:	**Kryteria włączenia:** 1. Wiek ≥18 lat; 2. Nowozdiagnozowany NDRP; 3. Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie płasko-lub niepłaskonabłonkowy NDRP w stanie zaawansowania 4 (M1a, M1b, M1c), 4. Choroba mierzalna wg kryteriów RECIST w wersji 1.1; 5. Stan sprawności 0–1 w skali ECOG oceniony 7 dni przed randomizacją; 6. Oczekiwana długość życia wynosząca co najmniej 3 mies. 7. W przypadku występowania po wcześniejszej terapii zdarzeń niepożądanych wymagane zmniejszenie nasilenia tych zdarzeń do ≤ stopnia 1; 8. Prawidłowa czynność narządów. **Kryteria wykluczenia:** 1. Diagnoza drobnokomórkowego raka płuca;	**Pierwszorzędowy:** Modelowo oszacowane pole pod krzywą zależności stężenia od czasu 0 do 6. tygodnia ($AUC_{0–6\ tyg}$) w 1. cyklu i stężenie minimalne w stanie stacjonarnym C_{trough} (cykl 3.) **Pozostałe:** • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, od momentu randomizacji do progresji choroby lub zgonu), • przeżycie całkowite (OS), • ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), jakość życia pacjentów.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	data: cut-off: 6 listopada 2024 r.).	• pemetreksed + cisplatyna (12%), • pemetreksed + karboplatyna (55%), • karboplatyna + paklitaksel (21%), • karboplatyna + nab-paklitaksel 12%). PBR IV + CTH: • PBR IV 400 mg co 6 tygodni (wlew ~30 min) w skojarzeniu z: • pemetreksedem w dawce 500 mg/m^2 pc. oraz cisplatyną w dawce 75 mg/m^2 pc. lub karboplatyną w dawce AUC 5 mg/ml/min podawane dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie pemetreksed 500 mg/m^2 pc. podawany dożylnie co 3 tygodnie (niepłaskonabłonkowy NDRP) lub. • karboplatyną w dawce AUC 6 mg/ml/min oraz taksan (paklitaksel 200 mg/m^2 pc. w dniu 1. każdego 21-dniowego cyklu lub nab-paklitaksel 100 mg/m^2 pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego 21-dniowego cyklu) podawany dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle. Rodzaje stosowanej CTH: • pemetreksed + cisplatyna (13%) • pemetreksed + karboplatyna (53%), • karboplatyna + paklitaksel (21%) • karboplatyna + nab-paklitaksel (12%). **Liczba pacjentów:** PBR SC + CTH: 251 PBR IV + CTH: 126	2. Obecność mutacji EGFR lub rearanżacji ALK/ROS1; 3. Wcześniejsze leczenie systemowe z powodu choroby przerzutowej; 4. Wcześniejsze stosowanie terapii anty-PD1, anty-PD-L1 lub anty PD-L2; 5. Stosowanie radioterapii w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania lub występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z radioterapią, które wymagają stosowania kortykosteroidów; 6. Niekontrolowane przerzuty do OUN; 7. Istotne klinicznie choroby autoimmunologiczne; 8. Inny zdiagnozowany nowotwór złośliwy (postępujący lub wymagający leczenia) w ciągu 3 ostatnich lat; 9. Zakażenie HIV lub HPV; Aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego	
Cohen 2025 (3475A-C18) Źródło finansowania: Merck & Co., Inc.	**Badanie I fazy:** Wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych. **Hipoteza:** - **Okres obserwacji:** cut-off 24 czerwca 2024 roku; mediana okresu obserwacji (zakres): bd;	**Interwencje:** W ramach badania oceniano 4 różne dawki PBR SC: • PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 1) i PBR IV + CTH w populacji pacjentów z czerniakiem, rakiem nerek lub NDRP, • PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 2) i PBR IV + CTH w populacji pacjentów z czerniakiem, rakiem nerek lub NDRP, • PBR SC w dawce 650 mg podawanej co 6 tygodni (Ramię 3) i PBR IV + CTH w	**Kryteria włączenia:** 1. Wiek ≥18 lat; 2. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony zaawansowany lub przerzutowy guz lity; 3. Rozpoznanie czerniaka w stadium III lub IV; 4. Choroba mierzalna; 5. Stan sprawności 0–1 w skali ECOG; 6. Brak aktywnych mutacji wykluczających leczenie zgodne ze standardem danego nowotworu; 7. Prawidłowa czynność narządów i prawidłowe parametry hematologiczne;	**Pierwszorzędowy:** Farmakokinetyka: maksymalne stężenie (C_{max}), minimalne stężenie progowe (C_{trough}), $AUC_{0-3tyg.}$) **Pozostałe:** • Parametry farmakokinetyczne • Biodostępność, • Immunogenność, • Bezpieczeństwo, Skuteczność (eksploracyjnie), w tym ogólna odpowiedź na

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	mediana okresu leczenia wyniosła 4,9 mies.	populacji pacjentów NDRP (populacja japońska) • **PBR SC w dawce 395 podawanej co 6 tygodni (Ramię 4) w populacji pacjentów z czerniakiem.** Ze względu na zastosowanie w ramionach 1–3 PBR SC w dawce niezgodnej z zarejestrowaną, w AKL wnioskodawcy nie uwzględniono wyników uzyskanych w tych ramionach oraz ich charakterystyki. **Liczba pacjentów:** Ramię 4.: 44	8. Zakończenie w wcześniejszej terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej w ciągu ≥4 tygodni przed kwalifikacją do badania. **Kryteria wykluczenia:** 1. Aktywna immunosupresja lub stosowanie steroidów (>10 mg prednizonu/dobę); 2. Chemioterapia, radioterapia lub leczenie biologiczne ≤4 tyg. przed pierwszą dawką badanego leku; 3. Brak powrotu do ≤1 stopnia nasilenia zdarzenia niepożądanego w klasyfikacji CTCAE po wcześniejszej terapii (z wyjątkiem łysienia, neuropatii ≤2); 4. Aktywne lub niekontrolowane przerzuty do OUN lub karcynomatoza opon mózgowych; 5. Inny aktywny nowotwór złośliwy w ciągu ≤2 lat przed kwalifikacją do badania (z określonymi wyjątkami); 6. Ciężkie, niekontrolowane choroby współistniejące; Aktywne zakażenia (w tym HIV, HBV, HCV – zgodnie z protokołem); 8) Ciąża lub karmienie piersią.	leczenie pacjentów, całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie
Casarini 2025 (3475A-F11) Źródło finansowania: Merck Sharp & Dohme LLC	**Badanie II fazy:** Randomizowane, wieloośrodkowe (w tym w Polsce), otwarte, w układzie grup naprzemianległych. **Hipoteza:** Non-inferiority **Okres obserwacji:** Mediana (zakres): 10,8 mies. (4,0–14,8)	**Interwencje:** PBR SC →PBR IV, a następnie PBR SC lub PBR IV: • PBR SC 395 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle, a następnie PBR IV 200 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle Po zakończeniu 6 cykli leczenia pacjent miał wybór kontynuować leczenie PBR SC lub PBR IV PBR IV →PBR SC a następnie PBR SC lub PBR IV: • PBR IV 200 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle, a następnie PBR SC 395 mg co 3 tygodnie przez 3 cykle. Po zakończeniu 6 cykli leczenia pacjent miał wybór kontynuować leczenie PBR SC lub PBR IV **Liczba pacjentów:** PBR SC →PBR IV: 71 PBR IV →PBR SC: 76	**Kryteria włączenia:** • Wiek ≥18 lat; • Resekcyjny czerniak w stadium zaawansowania IIB, IIC lub III lub resekcyjny rak nerki wysokiego i umiarkowanego ryzyka lub nowozdiagnozowany NDRP w stadium zaawansowania IV i ekspresją PD-L1 wynoszącą ≥50%; • Stan sprawności 0–1 w skali ECOG. **Kryteria wykluczenia:** Zapalenia płuc lub śródpiersiowa choroba płuc.	**Pierwszorzędowy:** Preferencje pacjentów dotyczące formy stosowanego PBR ocenione kwestionariuszem PPQ (ang. Patient Preference Questionnaire) **Pozostałe:** • preferencje personelu medycznego, • satysfakcja pacjentów, Bezpieczeństwo terapii

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w AKL Wnioskodawcy w rozdziale 4. oraz Aneksie B.

4.1.1.2. Ocena badań

Systematyczne wyszukiwanie

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano 01.12.2025 r., dodatkowo aktualizację przeszukania przeprowadzono 16.02.2026 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- rejestrów badań klinicznych,
- stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką onkologiczną,
- stron internetowych z raportami z badań opublikowanych przez producentów produktów leczniczych (MSD/Merck),
- stron internetowych wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE).

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł, sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne dnia 10.08.2026 r. W wyniku wyszukiwani własnych odnaleziono jedną publikację spełniającą kryteria kwalifikacji do przeglądu wnioskodawcy tj. Casarini 2026, przy czym została ona opublikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Wnioskodawca uwzględnił publikację w uzupełnieniach względem wymagań minimalnych. Wymieniona publikacja Casarini 2026 ma formę pełnotekstową i przedstawia rozszerzony w stosunku do Casarini 2025 opis profilu bezpieczeństwa terapii oraz charakterystyki pacjentów włączonych do badania, dodatkowo zawiera analizę w warstwach dla preferencji pacjentów z uwzględnieniem ich stanu sprawności (ECOG) oraz typu nowotworu.

Ocena jakości

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono w analizie wnioskodawcy zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. Risk of Bias version 2, RoB2) zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration. Dla wszystkich włączonych badań ogólne ryzyko błędu oceniono jako niskie. Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Tabela 20. Ocena wnioskodawcy dotycząca wiarygodności badań RCT wg skali Cochrane (RoB2)

Ocena w skali Cochrane (RoB2)	Felip 2025 (3475A-D77)	Casarini 2025 (3475A-F11)
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych o wynikach	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	**Niskie**	**Niskie**

Ocenę wiarygodności badań klinicznych bez randomizacji przeprowadzono z wykorzystaniem skali NICE. Badanie Cohen 2025 zostało ocenione na 6/8 punktów w skali NICE (punkty odjęto ze względu na brak informacji o konsekutywnym sposobie rekrutacji pacjentów oraz brak analizy wyników w warstwach). Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Badanie randomizowane Felip 2025 miało charakter otwarty (…)"*
- *W badaniu randomizowanym Felip 2025 leczenie PBR SC lub PBR IV stosowano przez maksymalnie 18 cykli (około 24 miesiące). W ChPL dla produktu leczniczego Keytruda nie ma ograniczenia dotyczącego maksymalnego czasu stosowania PBR u pacjentów z wcześniej nieleczonym NDRP. Zgodnie z ChPL*

leczenie kontynuowane jest do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (…).

- *Zgodnie z ChPL Keytruda PBR SC może być stosowany w dwóch schematach dawkowania tj. 790 mg co 6 tygodni i 395 mg co 3 tygodnie. W badaniu rejestracyjnym Felip 2025 stosowano dawkę 790 mg co 6 tygodni (…).*
- *Uwzględnione w niniejszej analizie badanie Felip 2025 obejmuje populację pacjentów z NDRP (…).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wszystkie badania włączone do AKL wnioskodawcy miały charakter otwarty, przy czym jedno z nich było nierandomizowanym badaniem I fazy.
- Mediana okresu obserwacji w badaniu Felip 2025 wynosiła 9,6 miesiąca, co ogranicza możliwość oceny długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa.
- W badaniu Cohen 2025 dane dotyczące zarejestrowanego dawkowania PBR SC pochodziły wyłącznie z niewielkiej grupy 44 pacjentów z czerniakiem.
- W badaniu Cohen 2025 nie uczestniczyły ośrodki w Polsce.
- Populacja pacjentów w badaniu Felip 2025 nie jest w pełni zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Do badania Felip 2025 włączono również wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawanasowanym NDRP, u których poziom ekspresji PD-L1 był wyższy niż 50%, podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia PBR w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia w programie lekowego B.6 obejmują wyłącznie pacjentów z ekspresją PD-L1 < 50%.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników, przedstawiając dane odrębnie dla poszczególnych badań i punktów końcowych. Nie przeprowadzono metaanalizy ani porównania pośredniego. Odstąpienie od ilościowej syntezy wyników należy uznać za zasadne.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *W toku prac nad analizą nie zidentyfikowano żadnych badań obserwacyjnych dotyczących PBR SC spełniających kryteria kwalifikacji (…).*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Pomimo szerokiego zakresu ocenianych wskazań, obejmującego 11 programów lekowych, w AKL Wnoskodawcy zidentyfikowano jedynie trzy badania pierwotne, dotyczące ograniczonej liczby wskazań (NDRP, czerniak oraz rak nerki). W związku z brakiem badań odnoszących się bezpośrednio do leczenia formą podskórną pembrolizumabu pacjentów w pozostałych wnioskowanych wskazaniach, utrudnione jest wnioskowanie w zakresie skuteczności leku podawanego w ww. formie. Należy jednocześnie zauważyć, że zgodnie z raportem EMA z 2025 r. w oparciu o dane historyczne nie stwierdza się różnic w farmakokinetyce pembrolizumabu między różnymi nowotworami, dlatego też w opinii EMA wnioski dotyczące farmakokinetyki dla konkretnego wskazania mogą mieć zastosowanie także dla innych wskazań.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

4.2.1.1. Pembrolizumab SC vs pembrolizumab IV

Zakres wyników przedstawionych w niniejszej AWA ograniczono do punktów końcowych o największym znaczeniu dla oceny PBR SC, tj. pierwszorzędowych i wybranych drugorzędowych punktów końcowych badania Felip 2025 oraz wyników dotyczących preferencji i satysfakcji pacjentów ocenianych w badaniu Casarini 2025. W przypadku badania Cohen 2025 przedstawiono jedynie krótkie podsumowanie najważniejszych wniosków. Szczegółowe wyniki badań przedstawiono w rozdz. 5 AKL Wnioskodawcy.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie (IS) zaznaczono pogrubioną czcionką.

Poniżej przedstawiono wyniki badania Felip 2025, podsumowanie badania Cohen 2025 oraz wyniki dotyczące preferencji i satysfakcji pacjentów z badania Casarini 2025.

Felip 2025

Farmakokinetyka

Pierwszorzędowymi PK w badaniu Felip 2025 były $AUC_{0–6\ tyg}$ w 1. cyklu leczenia oraz C_{trough} w stanie stacjonarnym, tj. 3. cyklu. Hipotezę non-inferiority w zakresie ekspozycji na PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH uznawano za potwierdzoną, jeżeli dolna granica przedziału ufności dla ilorazu średnich geometrycznych (GMR) była większa niż 0,8.

Wykazano non-inferiority dla obu pierwszorzędowych PK:

- $AUC_{0–6\ tyg}$: GMR=1,14 (96%CI: 1,06; 1,22), p<0,0001;
- C_{trough}: GMR=1,67 (94%CI: 1,52; 1,84), p<0,0001.

Tabela 21. Pierwszorzędowe PK dotyczące farmakokinetyki dla porównania PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP– wyniki badania RCT III fazy Felip 2025

Punkt końcowy	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	GM [95% CI]	N	GM [95% CI]	GMR [96%CI/94%CI]*	Wartość p
$AUC_{0–6\ tyg}$ w cyklu 1. [µg/ml na dobę]	245	1633,24 [1555,23; 1715,15]	126	1437,58 [1373,68; 1504,46]	1,14 [1,06; 1,22]**	<0,0001
Stężenie minimalne (C_{trough}) w cyklu 3. [µg/ml]	202	39,23 [37,04; 41,55]	101	23,49 [21,61; 25,54]	1,67 [1,52; 1,84]***	<0,0001

*Przyjęty margines non-inferiority wynosił 0,8 dla dolnego przedziału ufności. Zastosowanie 96%CI dla $AUC_{0–6\ tyg.}$ i 94%CI dla C_{trough} wynikało z podziału jednostronnego poziomu istotności α=0,05 pomiędzy dwa testy statystyczne służące weryfikacji dwóch hipotez non-inferiority, którym przypisano odpowiednio α=0,02 i α=0,03.

**96%CI

***94%CI

Skuteczność terapii

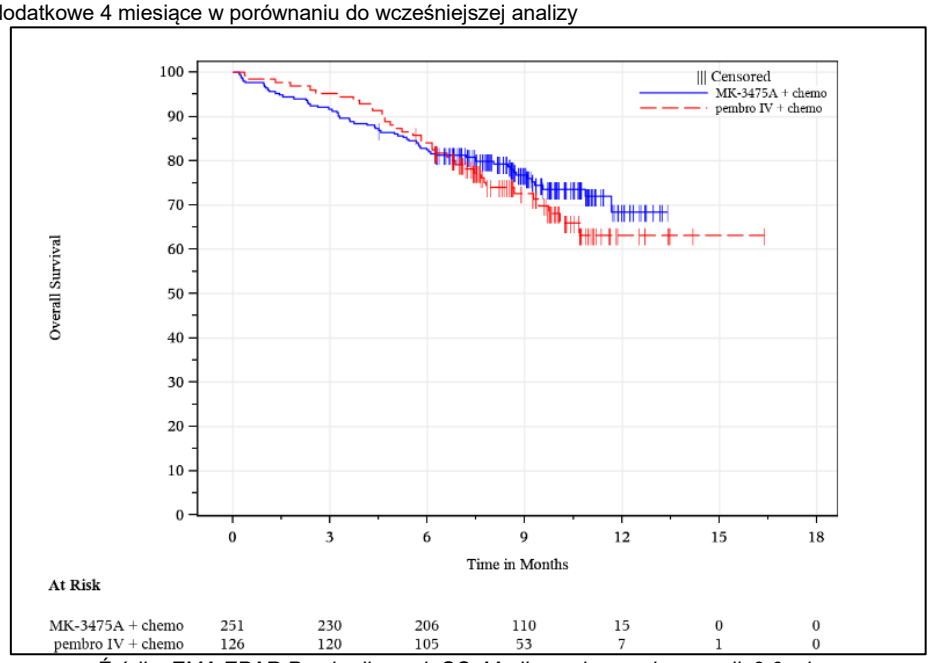
OS

Dla PK przeżycie całkowite nie odnotowano IS różnicy. Mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach.

Tabela 22. Przeżycie całkowite pacjentów (OS) dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania RCT III fazy Felip 2025

Mediana okresu obserwacji	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
9,6 mies.	251	NR [NR; NR]	126	NR [NR; NR]	0,81 [0,53; 1,22]	bd
bd*	251	NR [15,0; NR]	126	16,8 mies. [13,8; NR]	0,86 [0,61; 1,23]	bd

*obserwacja objęła dodatkowe 4 miesiące w porównaniu do wcześniejszej analizy



Źródło: EMA EPAR Pembrolizumab SC. Mediana okresu obserwacji: 9,6 mies.

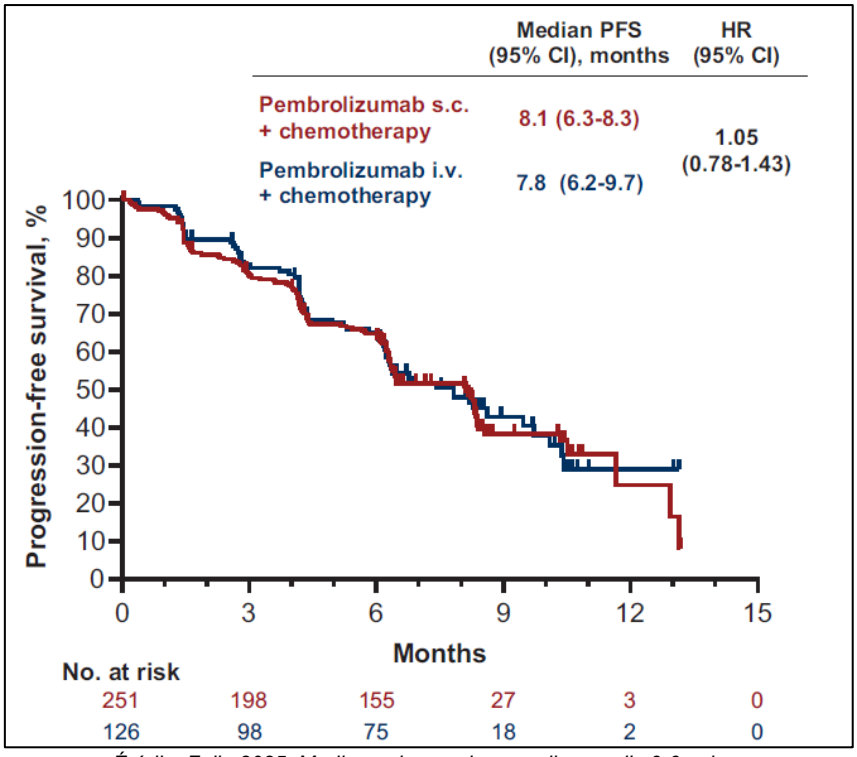
PFS

Dla PK przeżycie wolne od progresji choroby nie odnotowano IS różnicy.

Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania RCT III fazy Felip 2025

Mediana okresu obserwacji	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
9,6 mies.	251	8,1 mies. [6,3; 8,3]	126	7,8 mies. [6,2; 9,7]	1,05 [0,78; 1,43]	bd

Wykres 2. PFS w ocenie niezależnej komisji dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania RCT III fazy Felip 2025



Źródło: Felip 2025. Mediana okresu obserwacji wynosiła 9,6. mies.

Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania

Dla PK dotyczących odpowiedzi na leczenie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 24. Odpowiedź na leczenie dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania RCT III fazy Felip 2025

Punkt końcowy	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH	PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	114/251 (45%)	53/126 (42%)	1,08 [0,84; 1,38]	0,03 [-0,07; 0,14]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	8/251 (3%)	2/126 (2%)	2,01 [0,43; 9,32]	0,02 [-0,01; 0,05]
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR)	106/251 (42%)	51/126 (41%)	1,04 [0,81; 1,35]	0,02 [-0,09; 0,12]
Stabilizacja choroby (SD)	98/251 (39%)	58/126 (46%)	0,85 [0,66; 1,08]	-0,07 [-0,18; 0,04]
Progresja choroby (PD)	23/251 (9%)	11/126 (9%)	1,05 [0,53; 2,08]	0,004 [-0,06; 0,07]
Nie oceniono	2/251 (<1%)	1/126 (<1%)	ND	ND
Niepodlegające ocenie	14/251 (6%)	3/126 (2%)	ND	ND

Mediana czasu trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 9,1 mies. (95%CI: 6,9; NR) w grupie PBR SC + CTH oraz 8,0 mies. (95%CI: 7,4; NR) w grupie PBR IV + CTH.

Jakość życia

Jakość życia w badaniu Felip 2025 była oceniana z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L w 24. tygodniu leczenia.

Nie odnotowano IS różnic w globalnej ocenie stanu zdrowia oraz 2 domenach (funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania w rolach społecznych) mierzonych kwestionariuszem EORTC QLQ-C30, a także ogólnej ocenie jakości życia ocenionej kwestionariuszem EQ-5D-5L.

Tabela 25. Średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean, LSM) dla zmiany wyników jakości życia pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH – wyniki badania RCT III fazy Felip 2025

Domena	PBR SC + CTH		PBR IV + CTH		PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	N	LSM [95% CI]*	N	LSM [95% CI]*	Różnica LSM [95% CI]	Wartość p
EORTC QLQ-C30						
Globalna ocena stanu zdrowia**	167	2,12 [-0,87; 5,11]	82	-1,67 [-5,60; 2,26]	3,79 [-0,61; 8,19]	0,0908
Funkcjonowanie fizyczne***	167	-0,88 [-3,61; 1,85]	82	-3,28 [-6,94; 0,38]	2,40 [-1,86; 6,66]	0,2675
Funkcjonowanie w rolach społecznych***	167	-4,53 [-8,34; -0,71]	82	-4,83 [-10,00; 0,34]	0,30 [-5,74; 6,34]	0,9223
EQ-5D-5L						
EQ-5D-5L**	167	1,43 [-1,22; 4,09]	80	-0,55 [-4,07; 2,96]	1,99 [-2,00; 5,97]	0,3275

*Różnica względem rozpoczęcia leczenia.

**Wynik dodatni oznacza poprawę.

***Wynik ujemny oznacza poprawę.

Casarini 2025

Preferencje i satysfakcja pacjentów

Preferencje pacjentów dotyczące formy stosowanego PBR ocenione kwestionariuszem PPQ stanowiły pierwszorzędowy PK badania Casarini 2025.

Po zastosowaniu obu form podania PBR większość pacjentów preferowała podanie podskórne. Spośród 118 pacjentów, którzy ocenili obie formy leczenia, 77 (65%) wskazało PBR SC, natomiast 38 (32%) preferowało PBR IV. Brak preferencji zadeklarowało 3 pacjentów (3%). Preferencja dla PBR SC była częstsza niezależnie od kolejności stosowania obu form podania: PBR SC wybrało 56% pacjentów, którzy otrzymywali najpierw PBR SC, a następnie PBR IV, oraz 74% pacjentów leczonych w odwrotnej kolejności.

Tabela 26. Preferencje pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP, resekcyjnym czerniakiem i resekcyjnym rakiem nerki względem formy podania PBR – wyniki badania RCT II fazy Casarini 2025

Odpowiedź na pytanie: „którą formę podania PBR preferuję?)	Grupa A (PBR SC→PBR IV)	Grupa B (PBR IV →PBR SC)	Wszyscy pacjenci (A + B)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
PBR SC	32/57 (56%)	45/61 (74%)	77/118 (65%)
PBR IV	23/57 (40%)	15/61 (25%)	38/118 (32%)
Nie mam preferencji	2/57 (4%)	1/61 (2%)	3/118 (3%)

Wśród pacjentów preferujących PBR SC najczęściej wskazywanymi przyczynami były bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku (62%) oraz krótszy czas pozostawania w placówce medycznej (64%). Wśród pacjentów preferujących PBR IV najczęściej wskazywano bardziej komfortowe odczucia podczas podania leku (76%) oraz niższy poziom stresu emocjonalnego podczas podania (50%).

Większość pacjentów oceniła obie formy podania jako satysfakcjonujące lub bardzo satysfakcjonujące. PBR SC jako bardzo satysfakcjonujący oceniło 64% pacjentów, w porównaniu z 54% dla PBR IV. Łącznie odpowiedź „bardzo satysfakcjonujący” lub „satysfakcjonujący” wskazało 89% pacjentów dla PBR SC oraz 85% dla PBR IV. Odsetek pacjentów niezadowolonych z zastosowanej formy podania wyniósł odpowiednio 4% i 2%.

Po zakończeniu okresu naprzemiennego stosowania obu form podania 100 ze 147 pacjentów (68%) zdecydowało się kontynuować leczenie PBR SC, natomiast 47 pacjentów (32%) wybrało dalsze stosowanie PBR IV.

Cohen 2025

Badanie Cohen 2025 było nierandomizowanym badaniem I fazy, a dane dotyczące zarejestrowanego schematu dawkowania PBR SC pochodziły wyłącznie z niewielkiej grupy 44 pacjentów z czerniakiem. Wyniki tego badania stanowią uzupełnienie danych dotyczących farmakokinetyki PBR SC. W ramieniu 4. obserwowane stężenia PBR SC stosowanego w dawce 395 mg co 3 tygodnie były zgodne z przewidywaniami modelu farmakokinetycznego dla tego schematu dawkowania. Bezpośrednie zestawienie wartości parametrów farmakokinetycznych uzyskanych w badaniach Cohen 2025 i Felip 2025 jest jednak ograniczone ze względu na różnice w populacjach, schematach dawkowania oraz metodyce badań. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5. AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Pembrolizumab IV + SoC vs SoC

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wnioskowanej technologii z właściwym komparatorem w odniesieniu do wskazania obejmującego leczenie okołooperacyjne płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (PL B.52.), w związku w tym w ramach niniejszej AWA przedstawiono podsumowanie wyników analizy skuteczności klinicznej w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-689, na postawie AWA nr OTAP.4131.3.2026 dla leku Keytruda IV. W badaniu KEYNOTE-689 porównywano pembrolizumab dodany do standardowej terapii okołooperacyjnej złożonej z radioterapii z/lub bez cisplatyny z samym standardowym postępowaniem okołooperacyjnym złożonym z radioterapii z/lub bez cisplatyny.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Wykazano istotnie statystycznie wydłużenie EFS w grupie leczonej PBR IV+SoC względem SoC – ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było o 30% niższe w grupie badanej niż w grupie komparatora.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – PBR IV+SoC vs SoC, populacja CPS-1 [KEYNOTE-689] – na podstawie AWA nr OTAP.4131.3.2026

Punkt końcowy	Mediana [95% CI]		HR [95% CI]	p
	PBR IV+SoC N=347	SoC N=335		
EFS (mies.)	59,7 [37,9; NR]	29,6 [19,5; 41,9]	**0,70 [0,55; 0,89]**	**0,003**

* EFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby występującej podczas leczenia neoadjuwantowego i uniemożliwiającej przeprowadzenie resekcji chirurgicznej lub do miejscowej lub odległej progresji lub nawrotu w badaniu obrazowym lub biopsji lub zgon z jakiejkolwiek przyczyny oceniane przez zaślepiony, niezależny przegląd centralny (ang. blinded independent central review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.

Przeżycie całkowite (OS)

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe całkowite przeżycie w grupie pacjentów leczonych schematem PEM + SoC w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie SoC. Ryzyko zgonu w grupie PBR IV+SoC było o 28% niższe niż w grupie SoC. W analizowanym okresie obserwacji nie osiągnięto median OS w żadnym z porównywanych ramion badania.

Przebieg krzywych Kaplana–Meiera wskazuje na ich wczesną separację na korzyść leczenia PBR IV+SoC względem SoC, przy czym obserwowana przewaga utrzymywała się konsekwentnie w trakcie dalszej obserwacji.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności: OS – PBR IV+SoC vs SoC, populacja CPS-1 [KEYNOTE-689] – na podstawie AWA nr OTAP.4131.3.2026

Punkt końcowy	N_i/N_k	mediana [95% CI]		HR [95% CI]	p
		PBR IV+SoC N=347	SoC N=335		
OS, mies.	347/335	bd	bd	**0,72 [0,56; 0,94]**	**0,003**

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.2.1. Pembrolizumab SC vs pembrolizumab IV

Felip 2025

W badaniu Felip 2025 nie odnotowano IS różnic pomiędzy PBR SC + CTH i PBR IV + CTH w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia (ang. Treatment emergent adverse events, TEAE), zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events, TRAE) 3.-5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. Serious adverse events, SAE) związanych z leczeniem, TEAE prowadzących do zgonu ani zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia.

Wykazano IS różnice w częstości występowania TRAE na korzyść interwencji (90%) w porównaniu z grupą kontrolną (96%) [RR=0,94 (95%CI: 0,89; 0,99)].

Tabela 29. Zdarzenia niepożądane dla porównania PBR SC + CTH względem PBR IV + CTH u pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym NDRP – wyniki badania RCT III fazy Felip 2025

Punkt końcowy	PBR SC + CTH	PBR IV + CTH	PBR SC + CTH vs PBR IV + CTH	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
TEAE niezależnie od stopnia nasilenia	249/251 (99%)	123/126 (98%)	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,04]
TRAE niezależnie od stopnia nasilenia	226/251 (90%)	121/126 (96%)	**0,94 [0,89; 0,99]**	**NNT = 17 [10; 105]**
TRAE stopnia 3–5	118/251 (47%)	60/126 (48%)	0,99 [0,79; 1,24]	-0,01 [-0,11; 0,10]
SAE uznane za związane z leczeniem	53/251 (21%)	25/126 (20%)	1,06 [0,70; 1,63]	0,01 [-0,07; 0,10]
TEAE prowadzące do zgonu	26/251 (10%)	12/126 (10%)	1,09 [0,57; 2,08]	0,01 [-0,06; 0,07]
Przerwanie jakiegokolwiek leczenia z powodu TRAE	44/251 (18%)	19/126 (15%)	1,16 [0,71; 1,90]	0,02 [-0,05; 0,10]
Przerwanie leczenia pembrolizumabem	21/251 (8%)	11/126 (9%)	0,96 [0,48; 1,92]	-0,004 [-0,06; 0,06]
Przerwanie leczenia chemioterapią	38/251 (15%)	15/126 (12%)	1,27 [0,73; 2,22]	0,03 [-0,04; 0,10]

Najczęściej występującymi TRAE 3.-5. stopnia były: neutropenia, którą odnotowano u 22% pacjentów w grupie PBR SC + CTH i 18% w grupie PBR IV + CTH, oraz niedokrwistość, występująca odpowiednio u 17% i 21% pacjentów. Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania TRAE 3.-5. stopnia.

Najczęściej raportowanym ciężkim zdarzeniem niepożądanym w obu grupach było zakażenie płuc, występujące u 10% pacjentów. Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych u co najmniej 2% pacjentów IS różnice wykazano jedynie w częstości występowania niedokrwistości na korzyść grupy interwencji (1% w grupie PBR SC + CTH vs 5% w grupie PBR IV + CTH) [RR = 0,25 (95% CI: 0,06; 0,99)]. W zakresie pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami.

Cohen 2025

W ramieniu 4. badania Cohen 2025 TEAE wystąpiły u 95% pacjentów, w tym u 16% TEAE 3.-5. stopnia. TRAE odnotowano u 55%, w tym u 2% TRAE 3.-5. stopnia. SAE związane z leczeniem wystąpiły u 2% pacjentów, TEAE prowadzące do zgonu u 5% pacjentów, a reakcje związane z podaniem u 20% pacjentów. W badaniu Cohen 2025 nie zidentyfikowano nowych danych dotyczących bezpieczeństwa PBR SC.

4.2.2.2. Pembrolizumab IV + SoC vs SoC

W ramach AWA nr OTAP.4131.3.2026 przedstawiono analizę bezpieczeństwa w oparciu o badanie rejestracyjne KEYNOTE-689, w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia lub przeszli operację. Oceniano całkowitą liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzenia ≥ 3 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu, a także zdarzenia o podłożu immunologicznym.

W badaniu KEYNOTE-689 wykazano, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z większą częstością zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym zdarzeń ≥3 stopnia w porównaniu do ramienia bez

pembrolizumabu, jednak różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznej. Do najważniejszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w grupie pembrolizumab IV + SoC należały m.in. zaburzenia endokrynologiczne, reakcje skórne oraz zapalenie płuc związane z immunoterapią. W analizie odnotowano również przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym pojedynczy przypadek zapalenia płuc zakończony zgonem.

Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu IV uznano jednak za zgodny z dotychczas znanym profilem leku i nie zidentyfikowano nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie AWA nr OTAP.4131.3.2026 – PBR IV + SoC vs SoC [KEYNOTE-689],

Punkt końcowy		n (%)		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		PBR+SoC N=361	SoC N=315			
Ciężkie AEs związane z leczeniem		69 (19,1)	33 (10,5)	**2,02 [1,29; 3,15] p=00,2**	**0,09 [0,03; 0,14] p=0,001**	11 [7; 29]
Poszczególne AEs dowolnego stopnia, występujące u ≥ 5% pacjentów	niedoczynność tarczycy	70 (19,4)	6 (1,9)	**12,39 [5,30; 28,95] p=0,00001**	**0,17 [0,13; 0,22] p<0,00001**	5 [4; 7]
	świąd	29 (8,0)	1 (0,3)	**27,43 [3,71; 202,55] p=0,001**	**0,08 [0,05; 0,11] p<0,00001**	12 [9; 20]
	wysypka	29 (8,0)	0 (0)	**55,98 [3,41; 920,11] p=0,005**	**0,08 [0,05; 0,11] p<0,00001**	12 [9; 19]
	nadczynność tarczycy	27 (7,5)	5 (1,6)	**5,01 [1,91; 13,18] p=0,001**	**0,06 [0,03; 0,09] p=0,0001**	16 [11; 35]
	podwyższony poziom AspAT	20 (5,5)	8 (2,5)	2,25 [0,98; 5,18] NS	**0,03 [0,001; 0,06] p=0,04**	33 [16; 1428]
	zapalenie płuc	19 (5,3)	0 (0,0)	**35,93 [2,16; 597,49] p=0,01**	**0,05 [0,03; 0,08] p<0,0001**	19 [13; 34]
Poszczególne AEs ≥3 stopnia występujące u ≥5% pacjentów	zmniejszenie liczby neutrofili	19 (5,3)	37 (11,7)	**0,42 [0,23; 0,74] p=0,003**	**-0,06 [-0,11; -0,02] p=0,003**	b.d.
	spadek liczby białych krwinek	13 (3,6)	28 (8,9)	**0,38 [0,19; 0,75] p0,005**	**-0,05 [-0,09; -0,02] p=0,005**	b.d.
AEs związane z leczeniem podczas terapii adjuwantowej	zaburzenia endokrynologiczne	75 (27,3)	12 (4,4)	**8,22 [4,35; 15,53] p<0,00001**	**0,23 [0,17; 0,29] p<0,00001**	4 [3; 5]
	infekcje i zarażenia pasożytnicze	58 (21,1)	39 (14,2)	**1,62 [1,04; 2,53] p=0,03**	**0,07 [0,01; 0,13] p=0,03**	14 [7; 177]
	zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	86 (31,3)	44 (16,0)	**2,39 [1,58; 3,60] p<0,0001**	**0,15 [0,08; 0,22] p<0,0001**	6 [4; 12]
	zaburzenia naczyniowe	17 (6,2)	4 (1,5)	**4,46 [1,48; 13,44] p=0,008**	**0,05 [0,02; 0,08] p=0,004**	21 [12; 64]
Ciężkie AEs z dowolnej przyczyny występujące u ≥5% pacjentów	łącznie	179 (49,6)	116 (36,8)	**1,69 [1,24; 2,30] p=0,0009**	**0,13 [0,05; 0,20] p=0,0007**	7 [4; 18]
	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	42 (11,6)	19 (6,0)	**2,05 [1,17; 3,61] p=0,01**	**0,06 [0,01; 0,10] p=0,009**	17 [10; 72]
	urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą	34 (9,4)	16 (5,1)	**1,94 [1,05; 3,59] p=0,03**	**0,04 [0,005; 0,08] p=0,03**	23 [12; 212]
	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	34 (9,4)	15 (4,8)	**2,08 [1,11; 3,89] p=0,02**	**0,05 [0,01; 0,08] p=0,02**	21 [11; 119]
AEs o podłożu immunologicznym występujące u ≥5% pacjentów	ZN o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia	156 (43,2)	32 (10,2)	**6,73 [4,42; 10,25] p<0,00001**	**0,19 [0,14; 0,24] p<0,00001**	3 [2; 3]
	niedoczynność tarczycy	89 (24,7)	17 (5,4)	**5,74 [3,33; 9,88] p<0,00001**	**0,06 [0,02; 0,09] p=<0,00001**	5 [4; 7]

Punkt końcowy		n (%)		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		PBR+SoC N=361	SoC N=315			
	nadczynność tarczycy	32 (8,9)	10 (3,2)	**2,97 [1,43; 6,14] p=0,003**	**0,06 [0,03; 0,08] p=0,002**	17 [10; 45]
	zapalenie płuc	20 (5,5)	0 (0,0)	**37,88 [2,28; 628,89] p=0,01**	**0,02 [0,002; 0,04] p<0,00001**	18 [12; 32]
	ciężkie reakcje skórne	10 (2,8)	2 (0,6)	4,46 [0,97; 20,50] NS	**0,02 [0,005; 0,04] p=0,03**	46 [24; 437]
	zapalenie jelita grubego	9 (2,5)	1 (0,3)	8,03 [1,01; 63,72] p=0,05	**0,02 [0,003; 0,04] p=0,01**	45 [25; 221]
	zapalenie wątroby	8 (2,2)	1 (0,3)	7,12 [0,89; 57,21] NS	**0,02 [0,004; 0,03] p=0,02**	52 [28; 387]
	niewydolność nadnerczy	7 (1,9)	0 (0,0)	13,35 [0,76; 234,68] NS	**0,19 [0,14; 0,24] p=0,01**	51 [28; 245]
	zapalenie trzustki	5 (1,4)	0 (0,0)	9,73 [0,54; 176,75] NS	**0,01 [0,001; 0,03] p=0,04**	72 [36; 1964]
	AEs o podłożu immunologicznym ≥3 stopnia łącznie	36 (10,0)	2 (0,6)	**17,34 [4,14; 72,61] p<0,0001**	**0,09 [0,06; 0,13] p<0,00001**	10 [7; 16]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimalization analysis*).

Porównywane interwencje

Keytruda podawana w postaci podskórnej (SC) vs Keytruda podawana w postaci infuzji dożylnej (IV).

Komentarz analityków Agencji

Wybór jako komparatora pembrolizumabu IV w odniesieniu do programów lekowych B.4., B.5., B.6., B.9.FM., B.10., B.58., B.59., B.141.FM., B.148., B.159. należy uznać za zasadny. Z kolei w odniesieniu do programu lekowego B.52. (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi), ze względu na brak refundacji pembrolizumabu IV zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1.10.2026, nie stanowi on odpowiedniego komparatora względem ocenianej technologii.

Populacja docelowa

Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do poszczególnych programów lekowych: B.4., B.5., B.6., B.9.FM., B.10., B.52., B.58., B.59., B.141.FM., B.148. oraz B.159.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

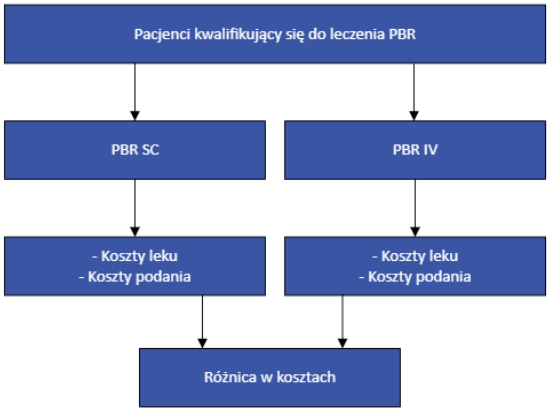
Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął 1-roczny horyzont czasowy.

Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę.

Model składa się z drzewa decyzyjnego.



Rysunek 1. Struktura modelu – drzewo decyzyjne [źródło AE wnioskodawcy]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące stosowanie PBR SC oraz PBR IV tj.:

- koszty substancji czynnej pembrolizumab w formie podskórnej,
- koszty substancji czynnej pembrolizumab w formie dożylnej,
- koszty podania PBR SC oraz PBR IV.

W analizie nie uwzględniono kosztów innych niż koszty leku i koszty podania. Ze względu na wykazany brak różnic w efektywności i bezpieczeństwie terapii, zastosowane podejście nie ma wpływu na różnicę w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorem.

Komentarz analityków Agencji

W analizach wnioskodawcy

Ponadto oszacowania wnioskodawcy dla programu lekowego B.52 (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi) mają ograniczony wpływ na wnioskowanie z uwagi na trwający proces refundacyjny dla pembrolizumabu w formie podania dożylnego. Ze względu na równoczesny brak przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównania ocenianej interwencji z właściwym komparatorem tj. SoC, niezbędne oszacowania przedstawiono w rozdziale „5.3.2. Obliczenia własne Agencji" niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie PBR SC vs PBR IV – analiza minimalizacji kosztów

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	PBR SC	PBR IV	Koszt inkrementalny PBR SC vs PBR IV
z RSS			
Koszty lekowe [zł]			
Koszt podania [zł]			
Całkowite koszty [zł]			
bez RSS			
Koszty lekowe [zł]			
Koszt podania [zł]			
Całkowite koszty [zł]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy na postawie analizy minimalizacji kosztów w wariancie z RSS, stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV jest tańsze. Z perspektywy NFZ prognozowane wyniosły

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy na postawie analizy minimalizacji kosztów, w wariancie bez RSS stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV jest droższe. Z perspektywy NFZ prognozowane wyniosły

Tabela 32. Porównanie rocznych kosztów terapii, wyniki w podgrupach (z RSS)

Program lekowy	Populacja				
B.4*	Całkowita populacja programu B.4				
B.5*	Całkowita populacja programu B.5				
B.6	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Populacja 3				
	Populacja 4				
	Populacja 5				
	Całkowita populacja programu B.6				
B.9.FM	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Całkowita populacja programu B.9.FM				
B.10	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Całkowita populacja programu B.10				
B.52^	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Populacja 3				
	Całkowita populacja programu B.52				
B.58*	Populacja 1*				
	Populacja 2				
	Populacja 3				
	Całkowita populacja programu B.58				
B.59	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Całkowita populacja programu B.59				
B.141.FM	Całkowita populacja programu B.141.FM				
B.148	Całkowita populacja programu B.148				
B.159	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Całkowita populacja programu B.159				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy na podstawie analizy minimalizacji kosztów w wariancie z RSS, stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV wiąże się z oszczędnościami w programach B.4, B.5., B.10, B.59, B.141.FM, B.148. oraz B.159. Natomiast dodatkowe wydatki oszacowano w następujących programach: B.6., B.9., B.52. oraz B.58.

Szczegółowy opis populacji zamieszczono w rozdziale 2.3. AE wnioskodawcy.

Tabela 33. Porównanie rocznych kosztów terapii, wyniki w podgrupach (bez RSS)

Program lekowy	Populacja				
B.4*	Całkowita populacja programu B.4				
B.5*	Całkowita populacja programu B.5				
B.6	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Populacja 3				
	Populacja 4				
	Populacja 5				
	Całkowita populacja programu B.6				
B.9.FM	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Całkowita populacja programu B.9.FM				
B.10	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Całkowita populacja programu B.10				
B.52^	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Populacja 3				
	Całkowita populacja programu B.52				
B.58*	Populacja 1*				
	Populacja 2				
	Populacja 3				
	Całkowita populacja programu B.58				
B.59	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Całkowita populacja programu B.59				
B.141.FM	Całkowita populacja programu B.141.FM				
B.148	Całkowita populacja programu B.148				
B.159	Populacja 1				
	Populacja 2				
	Całkowita populacja programu B.159				

^oszacowania wnioskodawcy mają ograniczony wpływ na wnioskowanie z uwagi na trwający proces refundacyjny pembrolizumabu IV (patrz rozdz. „5.3.2. Obliczenia własne Agencji" niniejszej AWA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy na podstawie analizy minimalizacji kosztów w wariancie bez RSS, stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla wszystkich analizowanych programów lekowych.

Szczegółowy opis populacji zamieszczono w rozdziale 2.3. AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Keytruda SC nad lekiem Keytruda IV, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Tabela 34. Analiza progowa Keytruda SC.

Parametr	Cena zbytu netto z RSS [zł]	Cena zbytu netto bez RSS [zł]
Keytruda 395 mg		
Keytruda 790 mg		

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartości cen zbytu netto produktów leczniczych Keytruda 395 mg oraz Keytruda 790 mg, przy których koszty ich stosowania nie są wyższe od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynoszą zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS.

Wartości cen zbytu netto produktu leczniczego Keytruda, przy których koszt jego stosowania nie przekracza kosztu refundowanej technologii opcjonalnej, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, wynoszą – w zależności od analizowanej podgrupy – dla dawki 395 mg oraz dla dawki 790 mg.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusze analizy wrażliwości wnioskodawcy przedstawiono w rozdziale 5.1. AE wnioskodawcy, natomiast szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 5.2. oraz Aneksie A.1.2. AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	**TAK**	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	**TAK/NIE**	Wybór jako komparatora pembrolizumabu IV w odniesieniu do programów lekowych B.4., B.5., B.6., B.9.FM., B.10., B.58., B.59., B.141.FM., B.148., B.159. należy uznać za zasadny. Z kolei w odniesieniu do programu lekowego B.52. (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi), ze względu na brak refundacji pembrolizumabu IV zgodnie z Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1.10.2026, nie stanowi on odpowiedniego komparatora względem ocenianej technologii.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? **Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?**	**TAK**	Wnioskodawca dla porównania Keytruda SC vs Keytruda IV wybrał technikę minimalizacji kosztów. Mając na uwadze dostępne dane kliniczne wybór ten należy uznać za zasadny.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	**TAK**	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	**TAK**	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	**TAK**	Ze względu na przyjętą technikę analityczną oszacowano tylko koszty w horyzoncie 1-letnim.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	**nd**	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	**nd**	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	**nd**	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	**nd**	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	**TAK**	Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia AE przedstawione przez Wnioskodawcę (rozdz. 8 AE Wnioskodawcy):

- *Do oceny opłacalności interwencji zastosowano model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia modelu globalnego stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.*
- *W modelu zastosowano upraszczające podejście dotyczące częstotliwości podania PBR – założono, że pacjent stosuje albo schemat Q3W albo Q6W, podczas gdy np. w ramach programów lekowych B.148 i B.159 pembrolizumab w początkowych cyklach podawany jest co 3 tygodnie, a przez kolejne co 6 tygodnie. Zastosowane uproszczenie nie powinno mieć istotnego wpływu na wyniki analizy. W ramach analizy wrażliwości przetestowano przyjęcie alternatywnego rozkładu schematów podania.*
- *Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Brak przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównania PBR SC z właściwym komparatorem refundowanym w ramach programu lekowego B.52., we wskazaniu leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Sprawdzono poprawność działania modelu poprzez testowanie wartości skrajnych i zerowych kluczowych parametrów oraz poprawność równowagi stanów w kolejnych cyklach modelu. Nie stwierdzono błędów w strukturze modelu ani wprowadzonych danych.

Walidacja konwergencji

Nie przeprowadzono walidacji konwergencji ze względu na brak innych analiz ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii.

Walidacja zewnętrzna

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu ze względu na brak modelowania efektów zdrowotnych.

Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W modelu wnioskodawcy natomiast pozostałe dane kosztowe uwzględnione w modelu są prawidłowe.

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wnioskowanej technologii z właściwym komparatorem w odniesieniu do wskazania obejmującego leczenie okołooperacyjne płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (PL B.52.), w związku w tym w ramach niniejszej AWA przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej w oparciu o AWA nr OTAP.4131.3.2026 dla leku Keytruda IV, w ramach której porównano zastosowanie pembrolizumabu IV w schemacie z leczeniem standardowym (SoC) z leczeniem SoC.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano założenia, zgodnie z którymi wszyscy pacjenci leczeni PBR IV mają podawany lek w ramach hospitalizacji (scenariusz Adm_IV), przyjęto minimalne i maksymalne wartości wyznaczone jako pomniejszenie / powiększenie wartości przyjętych w ramach analizy podstawowej dla podania ambulatoryjnego o 10 p.p. (scenariusze Adm_SC1 i Adm_SC2). Dodatkowo analizowano scenariusz, w ramach którego założono, że PBR SC będzie podawany z taką samą częstością w ramach hospitalizacji jak PBR IV (scenariusz Adm_SC3). Jest to jednak scenariusz skrajnie konserwatywny, ponieważ należy oczekiwać, że ze względu na łatwiejszą drogę podania, dla PBR SC częściej niż dla PBR IV będzie wybierane podanie w trybie ambulatoryjnym.

Analizy wrażliwości przeprowadzono wyłącznie dla wyników w całkowitej populacji wnioskowanej, bez podziału na programy lekowe czy poszczególne populacje.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

5.3.2.1. Pembrolizumab SC vs pembrolizumab IV

Do oszacowań własnych Agencji wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę, przy założeniach zgodnych z analizą podstawową w wariancie z RSS.

Tabela 36. Wyniki analizy w podgrupach, wariant z RSS – obliczenia własne Agencji.

Program lekowy	Populacja	PBR SC		PBR IV		PBR SC vs PBR IV	Cena progowa zbytu netto [zł]	
		Koszty całkowite [zł]	Koszty PBR [zł]	Koszty całkowite [zł]	Koszty PBR [zł]	Koszty inkrementalne [zł]	Opak. 395 mg	Opak. 790 mg

Według obliczeń własnych Agencji na postawie modelu wnioskodawcy, w wariancie z RSS, stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV jest droższe.

Progowe wartości cen zbytu netto produktu leczniczego Keytruda, przy których koszt jego stosowania nie przekracza kosztu refundowanej technologii opcjonalnej, zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS, wynoszą:

5.3.2.2. Pembrolizumab IV + SoC vs SoC

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wnioskowanej technologii z właściwym komparatorem w odniesieniu do wskazania obejmującego leczenie okołooperacyjne płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (PL B.52.), w związku w tym w ramach niniejszej AWA przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej w oparciu o AWA nr OTAP.4131.3.2026 dla leku Keytruda IV, w ramach której porównano zastosowanie pembrolizumabu IV w schemacie z leczeniem standardowym (SoC) z leczeniem SoC.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono aktualizację danych kosztowych (w tym zarządzeń Prezesa NFZ) oraz wyceny punktów do stanu aktualnego. Analizę zaktualizowano również o najnowsze Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1.10.2026 r. [redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej (na podstawie AWA nr OTAP.4131.3.2026)

Parametr	Perspektywa NFZ	
	Pembrolizumab IV +SoC	SoC
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
Wariant z RSS		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	

Zgodnie z zaktualizowanymi oszacowaniami na podstawie modelu przedłożonego w ramach oceny przeprowadzonej w AWA nr OTAP.4131.3.2026, stosowanie pembrolizumabu IV wraz z terapią standardową (SoC) w miejsce samej terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS wyniósł [redacted] Wartość ta znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto leku Keytruda (pembrolizumab) w formie do podania dożylnego, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[3], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] za opakowanie produktu Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN 05901549325126.

[3] 244 821 zł/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmującym lata 2027-2028.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Prognozowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie dostępnych źródeł danych dotyczących liczby pacjentów leczonych w ramach 11 wnioskowanych programów lekowych z zastosowaniem pembrolizumabu w formie do podania dożylnego (PBR IV).

Wykorzystano m.in. raporty z realizacji programów lekowych, dane ze statystyk NFZ oraz dane pochodzące ze złożonych przez wnioskodawcę analiz wpływu na budżet. Dodatkowo przeanalizowano zmiany w programach lekowych dotyczące pembrolizumabu, aby uwzględnić ewentualne poszerzenie wskazań, a tym samym potencjalny wzrost liczby pacjentów.

Udziały w rynku

W ramach oszacowań udziałów w rynku pembrolizumabu w formie do podania podskórnego (PBR SC) przeanalizowano rozpowszechnienie substancji czynnych z analogiczną sytuacją refundacyjną, aktualnie finansowanych w ramach programów lekowych. Wnioskodawca zidentyfikował cztery substancje czynne, w przypadku których w trakcie obowiązywania refundacji formy dożylnej rozpoczęła się refundacja formy podskórnej: tocilizumab, atezolizumab, natalizumab i daratumumab.

Na podstawie analizy rozpowszechnienia powyższych substancji czynnych w pierwszych dwóch latach refundacji formy podskórnej stwierdzono jednak brak wyraźnego trendu pozwalającego określić rozpowszechnienie formy podskórnej pembrolizumabu Ze względu jednak na podobieństwo w zakresie mechanizmu działania (immunoterapia) oraz częściowo pokrywających się wskazań refundowanych, w ramach analizy podstawowej przyjęto, że rozpowszechnienie PBR SC będzie zbliżone do rozpowszechnienia atezolizumabu SC.

Do określenia rozpowszechnienia atezolizumabu SC w pierwszych dwóch latach refundacji użyto czterech metod prognoz danych sprzedażowych NFZ. Bezpośrednia prognoza liniowa odsetków rozpowszechnienia została wykluczona z dalszych rozważań ze względu na jej oceniane najniższe prawdopodobieństwo Do określenia rozpowszechnienia PBR SC w analizie podstawowej spośród pozostałych 3 prognozowanych zestawów rozpowszechnienia atezolizumabu SC wybrano wartości środkowe, tj. 16,1% w I roku refundacji i 30,8% w II roku refundacji, określone na podstawie prognozy logarytmicznej odsetków rozpowszechnienia atezolizumabu SC.

Uwzględnione koszty

W analizie nie uwzględniono kosztów innych niż koszty leku i koszty podania. Ze względu na wykazany brak różnic w efektywności i bezpieczeństwie terapii, zastosowane podejście nie ma wpływu na różnicę w kosztach między interwencją ocenianą a komparatorem.

Komentarz analityków Agencji

Ponadto oszacowania wnioskodawcy dla programu lekowego B.52 (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi) mają ograniczony wpływ na wnioskowanie z uwagi na trwający proces refundacyjny dla pembrolizumabu w formie podania dożylnego. Ze względu na równoczesny brak przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównania ocenianej interwencji z właściwym komparatorem tj. SoC, niezbędne oszacowania przedstawiono w rozdziale „6.3.2. Obliczenia własne Agencji" niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

6.2.1.1. Łącznie

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji - łącznie

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – łącznie

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**241,06 mln zł**	**526,57 mln zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC we wszystkich wnioskowanych wskazaniach, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC we wszystkich wnioskowanych wskazaniach, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 241,06 mln zł i 526,57 mln zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.1.2. B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – PL B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - PL B.4 Leczenie chorych na raka jelita grubego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**7 494 450 zł**	**15 627 715 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.4, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.4, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 7 494 450 zł i 15 627 715 zł odpowiednio w I i II roku.

Komentarz analityków Agencji:

6.2.1.3. B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – PL B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - PL B.5. Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**3 564 325 zł**	**11 823 009 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.5, wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.5, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 3 564 325 zł i 11 823 009 zł odpowiednio w I i II roku.

Komentarz analityków Agencji:

6.2.1.4. B.6. Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**82 618 710 zł**	**164 172 529 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.6, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.6, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 82 618 710 zł i 164 172 529 zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.1.5. B.9.FM. Leczenie chorych na raka piersi

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji - B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.9.FM Leczenie chorych na raka piersi

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**52 402 327 zł**	**108 453 997 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.9.FM, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.9.FM, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 52 402 327 zł i 108 453 997 zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.1.6. B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**21 377 482 zł**	**52 282 129 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.10, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.10, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 21 377 482 zł i 52 282 129 zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.1.7. B.52. Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – B.52 Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.52 Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**15 239 790 zł**	**37 919 536 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.52, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.52, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 15 239 790 zł i 37 919 536 zł odpowiednio w I i II roku.

Komentarz analityków Agencji

Powyższe oszacowania wnioskodawcy mają ograniczony wpływ na wnioskowanie z uwagi na trwający proces refundacyjny pembrolizumabu w formie podania dożylnego. PBR IV nie stanowi więc właściwego komparatora we wskazaniu leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (program lekowy B.52). Ze względu na równoczesny brak przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównania ocenianej interwencji z właściwym komparatorem tj. SoC, niezbędne oszacowania przedstawiono w rozdziale „6.3.2. Obliczenia własne Agencji" niniejszej AWA.

6.2.1.8. B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.58 Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**15 380 174 zł**	**43 705 135 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.58, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.58, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 15 380 174 zł i 43 705 135 zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.1.9. B.59. Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**20 167 587 zł**	**39 000 041 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.59, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.59, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 20 167 587 zł i 39 000 041 zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.1.10. B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.141.FM Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**4 412 933 zł**	**8 535 842 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.141.FM, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B. 141.FM, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 4 412 933 zł i 8 535 842 zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.1.11. B.148. Leczenie chorych na raka endometrium

Tabela 58. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – B.148 Leczenie chorych na raka endometrium

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 59. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.148 Leczenie chorych na raka endometrium

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**4 693 586 zł**	**12 590 982 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.148, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.148, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 4 693 586 zł i 12 590 982 zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.1.12. B.159. Leczenie chorych na raka szyjki macicy

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji – B.159 Leczenie chorych na raka szyjki macicy

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (łącznie)		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 61. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) - B.159 Leczenie chorych na raka szyjki macicy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty leków, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty podania, w tym:				
• PBR SC				
• PBR IV				
Koszty sumaryczne	**13 705 128 zł**	**32 455 667 zł**		

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.159, płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w I i II roku.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariancie bez RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym B.159, dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą 13 705 128 zł i 32 455 667 zł odpowiednio w I i II roku.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w Aneksie 2. AWB wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki z RSS, na podstawie zaktualizowanego modelu wnioskodawcy.

W AWB wnioskodawcy na podstawie wyników analizy wrażliwości określono wariant minimalny i maksymalny .

Tabela 62. Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) dla wariantów: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Wariant	Całkowite koszty inkrementalne (z RSS) [mln zł]	
	I rok	II rok
Podstawowy		
Minimalny		
Maksymalny		

W wariancie z RSS całkowite koszty inkrementalne wyniosły w wariancie minimalnym, natomiast w wariancie maksymalnym odpowiednio .

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości w AWB wnioskodawcy testowano łącznie 9 scenariuszy, które zakładały zmienność następujących parametrów:

- populacyjnych:
  - liczebność populacji i liczba zużytych miligramów,
- dotyczących udziałów leków:
  - rozpowszechnienie PBR SC,
- pozostałych parametrów:
  - rozkładu poszczególnych trybów podania PBR IV,
  - rozkładu poszczególnych trybów podania PBR SC,
  - rozkład schematów podania PBR.

.

Tabela 63. Jednokierunkowa analiza wrażliwości (z RSS)

Parametr	Wariant AW	Wydatki inkrementalne - I rok [mln zł]	Wydatki inkrementalne - II rok [mln zł]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 64. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	W celu oszacowania liczebności populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał zarówno dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach wymienionych programów lekowych z zastosowaniem PBR IV, statystyk NFZ, jak i dane ze złożonych wniosków refundacyjnych dotyczących PBR IV. Dodatkowo wnioskodawca przeanalizował zmiany w programach lekowych dotyczące pembrolizumabu, aby uwzględnić ewentualne poszerzenie wskazań, a tym samym potencjalny wzrost liczby pacjentów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	Na prośbę Agencji zawartą w piśmie dotyczącym wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził aktualizację danych kosztowych (w tym zarządzeń Prezesa NFZ) oraz wyceny punktów do stanu aktualnego (na dzień 28.09.2026). Analizę zaktualizowano również o najnowsze obwieszczenie MZ z dnia 16 września 2026 r.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Wnioskodawca przeanalizował dane dotyczące substancji czynnych finansowanych obecnie w programach lekowych w celu identyfikacji terapii, dla których w okresie refundacji postaci dożylnej rozpoczęto refundację postaci podskórnej. Zidentyfikowano cztery substancje: tocilizumab, atezolizumab, natalizumab oraz daratumumab. Na podstawie dostępnych danych nie stwierdzono jednoznacznego trendu pozwalającego określić tempo rozpowszechnienia postaci podskórnych. Ze względu na podobieństwo mechanizmu działania oraz częściowo pokrywające się wskazania refundacyjne, w analizie podstawowej przyjęto, że rozpowszechnienie pembrolizumabu SC będzie zbliżone do obserwowanego dla atezolizumabu SC. [redacted] Dodatkowo opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję nie były jednoznaczne w zakresie potencjalnego przejmowania przez pembrolizumab SC udziałów rynkowych innych terapii refundowanych w ocenianych programach lekowych. Jeden z ekspertów wskazał, że pembrolizumab SC może zastępować również inne terapie (niwolumab), w niektórych programach lekowych czego nie uwzględniono w analizach wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK/NIE**	Należy jednak podkreślić, iż wnioskodawca dla wskazania: leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi (terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa) w ramach programu lekowego B.52, w przedstawionych analizach dokonuje porównania z PBR IV, którego proces refundacyjny jest obecnie w toku, a więc nie stanowi on właściwego komparatora.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	**?**	Wnioskowana technologia nie była do tej pory refundowana ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 9 scenariuszy. Co istotne, wnioskodawca przetestował 3 warianty dotyczące trybu podania PBR SC, które mają najbardziej znaczący wpływ na wyniki analizy.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego")

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- *Oszacowania liczebności populacji docelowej oraz liczebności zużytych miligramów PBR przeprowadzono kompilując dane NFZ oraz dane otrzymane od Zamawiającego (w przypadku danych NFZ dla danego wskazania).*

- *W trakcie szacowania populacji docelowej oraz liczebności zużytych miligramów PBR zastosowano szereg uproszczeń.*
- *W prognozach upraszczająco nie uwzględniono nakładania się populacji pacjentów, u których pembrolizumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych oraz pacjentów, u których dojdzie do finansowania leku w przyszłości, chyba że zaznaczono inaczej. Podejście przyjęte w analizie prowadzić może do ewentualnego przeszacowania wydatków płatnika publicznego na pembrolizumab. Biorąc pod uwagę ogólną liczbę pacjentów leczonych pembrolizumabem, ewentualne przeszacowanie dotyczące nielicznych wskazań klinicznych.*
- *Rozpowszechnienia PBR SC w populacji docelowej oszacowano na podstawie dostępnych danych dla innych substancji czynnych, dla których w trakcie obowiązywania refundacji formy dożylnej rozpoczęła się refundacja formy podskórnej.*
- *W modelu zastosowano upraszczające podejście dotyczące częstotliwości podania PBR – założono, że pacjent stosuje albo schemat podania co 3 tygodnie albo co 6 tygodni, podczas gdy np. w ramach programów lekowych B.148 i B.159 pembrolizumab w początkowych cyklach podawany jest co 3 tygodnie, a przez kolejne co 6 tygodnie.*
- *W celu oszacowania rozkładu pacjentów ze względu na tryby podania PBR SC w poszczególnych programach lekowych konieczne było zastosowanie szeregu założeń ze względu na brak odpowiednich danych.*
- *Koszty leków oraz podania leków zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.*

Dodatkowe ograniczenia wskazane przez Agencję:

- W ramach AWB wnioskodawcy dla programu lekowego B.52 przedstawiono wyniki przy założeniu finansowania pembrolizumabu podawanego dożylnie, przy czym aktualnie nie jest on finansowany we środków publicznych. Jednocześnie w analizie wnioskodawcy nie zaprezentowano wyników porównania z właściwym komparatorem, tj. leczeniem standardowym (SoC).

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. W AWB wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania dla wariantów skrajnych obejmujących wielkość populacji docelowej oraz scenariuszową analizę wrażliwości, co pozwala na ocenę wpływu poszczególnych parametrów na wyniki analizy.

Przyjęto finansowanie PBR SC w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0. Pembrolizumab. Według analityków Agencji przyjęte założenie jest prawidłowe.

Koszty wykorzystane w analizie AWB wnioskodawcy zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. Uwzględniono jedynie koszty leku i jego podania. Pominięcie innych kategorii kosztów uzasadniono brakiem ich wpływu na różnicę między ocenianą interwencją a komparatorem ze względu na niewykazanie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii.

Warto jednocześnie zwrócić uwagę na szczegółową analizę przeprowadzoną w AWB wnioskodawcy dotyczącą potencjalnego trybu podań pembrolizumabu w formie podskórnej w ramach poszczególnych programów lekowych, która pozwala na bardziej wiarygodne oszacowanie skali oszczędności wynikających z finansowania tej formy leku. Dla każdego programu lekowego określono udział podań realizowanych w warunkach hospitalizacji i ambulatoryjnie na podstawie charakteru terapii (monoterapia vs. leczenie skojarzone). Przyjęto, że podania pembrolizumabu realizowane równocześnie z terapią wymagającą hospitalizacji odbywają się w ramach hospitalizacji, a w przypadku zakończenia etapu terapii skojarzonej przed zakończeniem całkowitego leczenia założono, że dalsze podawanie pembrolizumabu w monoterapii odbywać się będzie w trybie ambulatoryjnym.

Udział podań realizowanych w poszczególnych trybach oszacowano na podstawie proporcji czasu trwania leczenia skojarzonego i całkowitego czasu terapii. Dla terapii bez określonego maksymalnego czasu leczenia, całkowity czas stosowania pembrolizumabu ustalano na podstawie mediany PFS raportowanej w ChPL Keytruda dla danego wskazania. W programach obejmujących kilka wskazań lub schematów leczenia wyniki ważono liczebnościami populacji docelowych oszacowanymi na 2027 r. Poniżej podstawiono również podsumowanie założeń przyjętych przez wnioskodawcę dla poszczególnych programów lekowych.

Tabela 65. Założenia wnioskodawcy dotyczące trybu podań PBR SC w ramach poszczególnych PL.

Program lekowy	Schemat przyjmowania PBR w ramach poszczególnych wskazań finansowanych w danym programie lekowym	Udział % podań w trybie ambulatoryjnym	Udział % podań w ramach hospitalizacji
B.4	1x monoterapia	100,0%	0,0%
B.5	1 x skojarzenie	71,7%	28,3%
B.6	2x monoterapia, 3x skojarzenie	54,3%	45,7%
B.9.FM	2x skojarzenie	51,6%	48,4%
B.10	1x monoterapia, 1x skojarzenie (z terapią doustną)	100,0%	0,0%
B.52	1x monoterpia i 2x skojarzenie	62,5%	37,5%
B.58	4x skojarzenie	7,3%	92,7%
B.59	2x monoterapia	100%	0,0%
B.141.FM	1x monoterapia i 1x skojarzenie	25,5%	74,5%
B.148	1x skojarzenie	82,4%	17,6%
B.159	2x skojarzenie	73,7%	26,3%

W ramach AWB wnioskodawca założył wyłącznie zastępowanie pembrolizumabu IV przez ocenianą interwencję. Takie założenie zgodne jest z opiniami trójki ekspertów ankietowanych przez Agencję: prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Joanny Streb. Przy czym zgodnie z opinią dr n. med. Joanny Streb, dotyczy to jedynie pembrolizumabu IV podawanego w monoterapii. Z kolei w opinii dr. n. med. Wiesława Bala wskazano, że pembrolizumab SC, może (nie musi) zastąpić nivolumab np. w programie leczenia czerniaka lub połączenie nivolumab + kabozantynib w leczeniu raka nerki.

Należy również podkreślić, iż brak przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównania PBR SC z właściwym komparatorem w ramach programu lekowego B.52, we wskazaniu leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi oraz [redacted] stanowią istotne ograniczenia dla wnioskowania. Z tego względu niezbędne oszacowania przedstawiono w rozdziale „6.3.2. Obliczenia własne Agencji" niniejszej AWA.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

[redacted]

Do oszacowań własnych Agencji wykorzystano model dostarczony przez wnioskodawcę, przy założeniach zgodnych z analizą podstawową w wariancie z RSS.

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne agencji.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne		
Koszty leków, w tym:		
• PBR SC		
• PBR IV		
Koszty podania, w tym:		
• PBR SC		
• PBR IV		
Koszty sumaryczne		

Według oszacowań własnych Agencji w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: - obliczenia własne agencji.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne		
Koszty leków, w tym:		
• PBR SC		
• PBR IV		
Koszty podania, w tym:		
• PBR SC		
• PBR IV		
Koszty sumaryczne		

Według oszacowań własnych Agencji w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet: obliczenia własne agencji.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne		
Koszty leków, w tym:		
• PBR SC		
• PBR IV		
Koszty podania, w tym:		
• PBR SC		
• PBR IV		
Koszty sumaryczne		

Według oszacowań własnych Agencji w wariancie z RSS w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC w programie lekowym

6.3.2.4. B.52. Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi

Wnioskodawca nie przedstawił porównania wnioskowanej technologii z właściwym komparatorem w odniesieniu do wskazania obejmującego leczenie okołooperacyjne płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (PL B.52.), w związku w tym w ramach niniejszej AWA przedstawiono zaktualizowane wyniki analizy wpływu na budżet dla scenariusza istniejącego w oparciu o AWA nr OTAP.4131.3.2026 dla leku Keytruda IV, w ramach której porównano zastosowanie pembrolizumabu IV w schemacie z leczeniem standardowym (SoC) z leczeniem SoC.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono aktualizację danych kosztowych (w tym zarządzeń Prezesa NFZ) oraz wyceny punktów do stanu aktualnego. Analizę zaktualizowano również o najnowsze Obwieszczenie MZ obowiązujące od 1.10.2026 r.

Zaktualizowane dla wariantu podstawowego oszacowania na podstawie modelu ocenianego w ramach AWA nr OTAP.4131.3.2026, wskazują, iż wydatki z perspektywy NFZ w scenariuszu istniejącym ponoszone na leczenie standardowe w wariancie z wyodrębnionymi wynikami dla leczenia okołooperacyjnego wynoszą

6.3.2.5. Łącznie

Poniżej łączne oszacowania wpływu na budżet z uwzględnieniem oszacowań własnych Agencji.

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji – łącznie

Program lekowy	Perspektywa NFZ (z RSS) Koszt inkrementalny [PLN]	
	I rok	II rok
B.4. Rak jelita grubego		
B.5 Rak dróg żółciowych		
B.6 Rak płuca		
B.9.FM Rak piersi		
B.10 Rak nerki		
B.52 Rak narządów głowy i szyi		
B.58 Rak przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka		
B.59 Czerniak skóry lub błon śluzowych		
B.141.FM Rak urotelialny		
B.148 Rak endometrium		
B.159 Rak szyjki macicy		
Łącznie		

* oszacowania własne Agencji.

Z uwzględnieniem oszacowań własnych Agencji dla programów lekowych oraz oszacowań wnioskodawcy dla pozostałych programów lekowych, w wariancie z RSS, w przypadku wprowadzenia finansowania leku Keytruda SC we wszystkich wnioskowanych wskazaniach odpowiednio w I i II roku.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

W toku prac nad AWA otrzymano uwagi do zapisów proponowanych programów lekowych od dwóch ankietowanych przez Agencję ekspertów – dr. n. med. Wiesława Bala oraz dr n. med. Joanny Streb, Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej.

- Ekspert dr. n. med. Wiesław Bal wskazuje na istotne zmiany w zapisach programów lekowych:
  - PL B.5. (rak wątrobowokomórkowy lub rak dróg żółciowych) – *„Zapisy programu wprowadzają pembrolizumab jako alternatywę dla durvalumabu. Jest to więc istotna zmiana w zapisach programu”.*
  - PL B.10 (rak nerki) – *„Zapisy programu wprowadzają pembrolizumab (plus aksytynib) jako alternatywę dla nivolumabu (plus kabozantynib). Jest to więc istotna, oczekiwana, zmiana w zapisach programu”.*
  - PL B.52. (płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi) – *„Zapisy programu wprowadzają nowe wskazanie dla pembrolizumabu – leczenie okołooperacyjne. Jest to więc istotna zmiana w zapisach programu”.*

  Komentarz Agencji

  W odniesieniu do PL B.5. oraz B.10. pembrolizumab w formie podania dożylnego (IV) został uwzględniony jako technologia refundowana w ramach tych programów zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r.). W odniesieniu do PL B.52. zgodnie z pismem MZ z dn. 11.09.2026 r., znak PLR.4501.10.2026.MSO proces oceny dla pembrolizumabu IV jest w toku.

- Ekspertka dr n. med. Joanna Streb zgłosiła następującą uwagę:
  - PL B.9.FM (rak piersi) – „*Wpisanie, że leczenie powinno być podawane zgodnie z badaniem rejestracyjnym, oraz uwzględnienie kwestii podawania kapecytabiny przy braku odpowiedzi na leczenie w leczeniu uzupełniającym (off-label)”*

  Komentarz Agencji

  Zgłoszona uwaga ma charakter ogólny i dotyczy pembrolizumabu w obu formach podania. W badaniu klinicznym KEYNOTE-522 dotyczącym stosowania pembrolizumabu w terapii neoadiuwantowej u pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) nie uwzględniono stosowania kapecytabiny po leczeniu neoadiuwantowym u pacjentek, które nie uzyskały wystarczającej odpowiedzi na leczenie, pomimo dostępnych dowodów wskazujących, że kapecytabina poprawia przeżycie w tej populacji.

Uwagi analityków Agencji

Wnioskowane zmiany w programach lekowych objętych zleceniami będącymi przedmiotem oceny w ramach niniejszej AWA dotyczyły w większości przypadków wprowadzenia zapisów uwzględniających podskórną postać pembrolizumabu w zakresie jej dawkowania oraz dostosowanie zapisów dotyczących czasu leczenia.

Natomiast w odniesieniu do programu lekowego **B.52.** (płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi - terapia neoadjuwantowa + adjuwantowa.), zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 1.10.2026 r., pembrolizumab nie jest refundowany w leczeniu okołooperacyjnym, w związku z czym oceniane w ramach niniejszej AWA zmiany należy uznać za istotne gdyż wprowadzają nowe wskazanie dla pembrolizumabu.

Ponadto w ramach programów lekowych B.52 oraz B.141 wprowadzono dodatkowe modyfikacje zapisów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Analiza zmian wprowadzonych do wnioskowanych programów lekowych

Program lekowy	Wprowadzone zmiany
B.52. Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi	Dodanie zapisów: **W zakresie wskazania: leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem** **1.1** Leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi - leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym **1.1.1. Kryteria kwalifikacji** 1) histologicznie potwierdzony, nieprzerzutowy, płaskonabłonkowy nowotwór: a) ustnej części gardła stopnia III T4 (N0-N2) p16+, lub b) ustnej części gardła stopnia III/IVA p16−, lub c) jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego); 2) możliwość przeprowadzenia resekcji chirurgicznej; 3) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi; 4) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 5) ekspresja CPS ≥ 1; 6) wiek powyżej 18. roku życia; 7) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 9) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 10) nieobecność przeciwskazań: a) w przypadku monoterapii: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, b) w przypadku terapii skojarzonej: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii opartej na cisplatynie, zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego. **W zakresie wskazania: leczenie pembrolizumabem dorosłych pacjentów z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi** **1.1.2. Kryteria kwalifikacji** 3) niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem: *"c) immunoterapii (jednak dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie immunoterapii okołooperacyjnej, jeśli zostało ono zakończone w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapią)"* **W zakresie wskazania: niwolumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny** **2.1.1. Kryteria kwalifikacji** 3) brak wcześniejszego leczenia lekami z grupy anty-PD-L/PD-L1; „*(dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie immunoterapii okołooperacyjnej, jeśli zostało one zakończone w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapia)";*
B.141.FM. Leczenie pacjentów z rakiem urotelialnym	Dodanie zapisu w części programu lekowego: **3. Kryteria wyłączenia z programu** *"7. brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosteroidów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni"* Modyfikacja zapisów w części programu lekowego w postaci rozszerzenia zakresu czasu wykonywania badań: 2. Monitorowanie leczenia *"1) co 2-**3** tygodnie w przypadku morfologii krwi z rozmazem (po okresie 3 miesięcy leczenia co 8-**12** tygodni);* *2) co 8-**12** tygodni w przypadku pozostałych badań (lub częściej w zależności od wskazań klinicznych);"*

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w postaci do podania podskórnego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – http://www.nice.org.uk/
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.08.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Keytruda/pembrolizumab, subcutaneous. W wyniku wyszukiwania odnaleziono informację NICE z 2025 r. dotyczącą odstąpienia od oceny pembrolizumabu podawanego podskórnie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny u wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym NDRP. W uzasadnieniu wskazano, że oceniana technologia stanowi nową postać farmaceutyczną pembrolizumabu, którego postać dożylna była przedmiotem wcześniejszych ocen NICE. W związku z powyższym uznano, że przeprowadzenie odrębnej oceny postaci podskórnej nie wniosłoby dodatkowej wartości.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 71. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany^	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	KN006, KN010, KN024, KN040, KN045, KN048, KN052, KN054, KN087/013, KN091, KN164/158, KN177, KN189, KN204, KN355, KN407, KN426, KN483, KN522, KN564, KN581, KN590, KN671, KN689, KN716, KN775, KN811, KN826, KN859, KN868, KN966, KNA18, KNA39		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Norwegia	Tak	Tak	KN091, KN006, KN010, KN024, KN045, KN048, KN054, KN826, KN087/013, KN671, KN177, KN189, KN204, KN355, KN407, KN426, KN522, KN564, KN581, KN590, KNA39		
Portugalia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

* Keytruda 395 mg; ** Keytruda 790 mg; ^ Wyjaśnienie oznaczeń dla wskazań przedstawiono tabeli nr. 71.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) w formie podania podskórnego finansowany jest w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) we wnioskowanych wskazaniach. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

Tabela 72. Wyjaśnienie oznaczeń dla wskazań.

Kod wskazania	Wyjaśnienie
KN006	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem.
KN010	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS ≥ 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii.
KN024	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (TPS) wynosi ≥ 50% i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
KN040	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS ≥ 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.
KN045	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
KN048	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1.
KN052	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10.
KN054	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania III, po całkowitej resekcji.
KN087/013	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy przeszczepienie nie jest opcją leczenia.
KN091	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
KN164/158	**Rak jelita grubego:** KEYTRUDA w monoterapii jest wskazana u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR do leczenia nieoperacyjnego lub przerzutowego raka po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na fluoropirymidynie. **Inne nowotwory:** leczenie nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium po progresji podczas lub po leczeniu platyną, niekwalifikujących się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii, oraz z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, jelita cienkiego lub dróg żółciowych po progresji podczas lub po co najmniej jednej wcześniejszej terapii.
KN177	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami, z MSI-H lub dMMR.
KN189	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK.
KN204	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy przeszczepienie nie jest opcją leczenia.
KN355	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego, nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii z powodu choroby przerzutowej.
KN407	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.
KN426	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.
KN483	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych.
KN522	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie.

Kod wskazania	Wyjaśnienie
KN564	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.
KN581	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.
KN590	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka przełyku u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 10.
KN671	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych.
KN689	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii 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 wynosi ≥ 1.
KN716	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB lub IIC, po całkowitej resekcji.
KN775	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny i które nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.
KN811	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 1.
KN826	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią, z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 1.
KN859	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i platynę jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego HER2-ujemnego gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 wynosi ≥ 1.
KN868	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia układowego.
KN966	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego raka dróg żółciowych u osób dorosłych.
KNA18	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III–IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których wcześniej nie stosowano radykalnego leczenia.
KNA39	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka urotelialnego.

10. **Źródła**

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza ekonomiczna	Pembrolizumab (Keytruda®) w formie do podania podskórnego. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.0. Kraków, marzec 2026.
Analiza kliniczna	Pembrolizumab (Keytruda®) w formie do podania podskórnego. Analiza kliniczna. Wersja 2.0. Kraków, luty 2026.
Analiza problemu decyzyjnego	Pembrolizumab (Keytruda®) w formie do podania podskórnego. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 2.0. Kraków, luty 2026.
Analiza wpływu na budżet	Pembrolizumab (Keytruda®) w formie do podania podskórnego. Analiza wpływu na budżet. Wersja 2.0. Kraków, marzec 2026.
Uzupełnienia wnioskodawcy	Pismo od wnioskodawcy z dnia 28 września 2026 r. przekazujące uzupełnienia.
Badania pierwotne i wtórne	
Casarini 2025	Casarini IA, Kowalski DM, Caglevic C, et al. (2025) 3145P A phase II study of participant (pt)-reported preference for pembrolizumab (pembro) administered subcutaneously (SC) or intravenously (IV). Annals of Oncology 36: S677–S678
Casarini 2026	Casarini IA, Kowalski DM, Caglevic C, et al. (2026) Participant-Reported Preference for Pembrolizumab Administered Subcutaneously or Intravenously: A Randomized, Open-Label, Phase II Study. JCO Oncol Pract 00:1-10, https://doi.org/10.1200/OP-25-01248 [dostęp: 31.08.2026]
Cohen 2025	Cohen GL, Coetzee C, Walton CA, et al. (2025) Pharmacokinetics and bioavailability of pembrolizumab with berahyaluronidase alfa for subcutaneous administration in participants with advanced or metastatic solid tumors: The phase 1 study 3475A-C18, European Journal of Cancer, Volume 230, 2025, 115709, ISSN 0959-8049, https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115709 [dostęp: 31.08.2026]
Felip 2025	Felip E, Rojas CI, Schenker M, et al. (2025) Subcutaneous versus intravenous pembrolizumab, in combination with chemotherapy, for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III 3475A-D77 trial. Ann Oncol 36(7):775–785, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.03.012 [dostęp: 31.08.2026]
KEYNOTE-689	Uppaluri R, et al.: KEYNOTE-689 Investigators. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2025 Jul 3;393(1):37-50.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ESMO	Obermannová R, Alsina M, et al., ESMO Clinical Practice Guideline. Oesophageal cancer. Annals of Oncology 33(10):992–1004 (2022).
ESMO 2022	F. Lordick, F. Carneiro, S. et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up (2022).
ESMO 2022	Oaknin A, Bosse TJ, et al., ESMO Clinical Practice Guideline. Endometrial cancer. Annals of Oncology 33(9):860–877 (2022).
ESMO 2023	Cibula D, Raspollini MR, et al., ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023. International Journal of Gynecological Cancer 33(5):649–666 (2023).
ESMO 2024	Vogel A, Ducreux M. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the management of biliary tract cancer, https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.104003 (2025).
ESMO 2024	Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, et al., ESMO Clinical Practice Guideline. Renal cell carcinoma. Annals of Oncology 35(8):692–706 (2024).
ESMO 2024	Amaral T, Ottaviano M, et al., ESMO Clinical Practice Guideline. Cutaneous melanoma. Annals of Oncology 36(1):10–30 (2025).
ESMO 2024	Powles T, Bellmunt J, et at., ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Annals of Oncology 35(6):485–490 (2024).
ESMO 2025	Hofheinz R-D, Fokas E, et al., ESMO Clinical Practice Guideline. Localised rectal cancer. Annals of Oncology 36(9):1007–1024 (2025).
ESMO 2025	Cervantes A, Adam R, et al., ESMO Clinical Practice Guideline. Metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 34(1):10–32 (2023).
ESMO 2025	Zer A, Ahn M-J, Barlesi F, et al., ESMO Clinical Practice Guideline. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 36(11):1245–1262 (2025).
ESMO 2025	Obermannová RL, Leong T., et al., ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. ESMO Open 10(2):104134 (2025).
ESMO 2026	E. de Azambuja, C. H. Barrios on behalf of the ESMO Guidelines Committee (2026) Metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.
NCCN 2024 PL	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Rectal Cancer, Version 4.2024-April 8, 2025
NCCN 2025 PL	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer, Version 4.2025-July, 2025
NCCN 2025 PL	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck, Version 2.2025-June 12, 2025

NCCN 2025 PL	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer, Version 3.2025 – August 1, 2025
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma: Cutaneous Version 2.2026 – April 17, 2026.
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma: Cutaneous, NCCN Evidence Blocks Version 2.2026 – April 17, 2026.
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Uterine Endometrium, Version 3.2026 – June 16, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers, Version 2.2026 – May 12, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer, Version 2.2026 – April 7, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Rectal Cancer, Version 2.2026 – April 7, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer, Version 1.2027 – July 1, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer, Version 6.2026 – July 29, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small Cell Lung Cancer, Version 6.2026 – June 12, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer, Version 3.2026 – June 3, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer, Version 3.2026 – June 3, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cervical Cancer, Version 2.2026 – November 10, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bladder Cancer, Version 3.2026 – August 6, 2026
NCCN 2026	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Biliary Tract Cancers, Version 1.2026 – March 10, 2026
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence (2025). Subcutaneous pembrolizumab with platinum-based chemotherapy for untreated metastatic non-small-cell lung cancer [TSID12213]. https://www.nice.org.uk/guidance/prioritisation/gid-ta11794 [dostęp: 31.08.2026]
PTOG 2025	Sznurkowski JJ, Bodnar L, i in. (2025) Wytyczne PTGO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma: The Polish Society of Gynecological Oncology (2025v). Current Oncology 32(6):340.
PTOG 2025	Sznurkowski JJ, Bodnar L, i in. (2024) Wytyczne PTGO. The Polish Society of Gynecological Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cervical Cancer (v2024.0).
PTOK 2020	Bujko K, Potemski P, Rutkowski A, et al. Rectal cancer (C20). Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0042.
PTOK 2020	Potemski P, Bujko K, Rutkowski A, Krzakowski M. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of colon (C18) and rectosigmoid junction (C19) cancer. Oncol Clin Pract 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0030.
PTOK 2022	Richter P, Wallner G, I in. (2022), Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka – aktualizacja 2022, Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY 2022, tom 7, nr 5, 381–388.
PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, i in. (2025) Wytyczne PTOK. Nowotwory klatki piersiowej. Oncol Clin Pract 11(5):1–42.
PTOK 2025	Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K, i in. (2025) Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki skóry i błon śluzowych — zalecenia ekspertów 2025. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja.
Richter 2022	Richter P, Wallner I in. – on behalf of the Polish Gastric Cancer Research Group*. Polish consensus on gastric cancer diagnosis and treatment – update 2022. NOWOTWORY J Oncol 2022; 72: 334–341.

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.09.2026 r.]
DAS.423.1.3.2025	AWA Pemazyre (pemigatynib) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/095/AWA/2025%2009%2024%20OT%20AWA%20Pemazyre%20BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
DAS.423.1.7.2025	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/167/AWA/167_DAS.423.1.7.2025_Keytruda_AWA_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
DRe.423.1.2.2025	AWA Tevimbra (tislelizumab) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/097/AWA/97_AWA_DRe.423.1.2.2025_Tevimbra_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
DWOK.423.1.1.2025	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/208/AWA/208_Keytruda_DWOK.423.1.1.2025_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)

EMA 2025	Assessment report. Keytruda. International non-proprietary name: Pembrolizumab. Procedure No. EMA/X/0000248795. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-x-0000248795-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 22.09.2026 r.]
Loirat 2025	Loirat D., Bidard F. C., Grenier J., et al. Cappa, a phase 2 study to evaluate capecitabine plus pembrolizumab as post-operative adjuvant therapy for triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemo-immunotherapy [abstract]. In: Proceedings of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2025; 2025 Dec 9-12; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; Clin Cancer Res 2026;32(4 Suppl):Abstract nr PS5-07-16.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-16-wrzesnia-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2026-r (dostęp 8.10.2026)
OT.423.1.16.2025	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/032/AWA/32_AWA_OT.423.1.16.2025_Keytruda_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.423.1.18.2025	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/033/AWA/33_OT.423.1.18.2025_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.423.1.34.2025	AWA Phesgo (pertuzumab/trastuzumab) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/081/AWA/81_OT.423.1.34.2025_Phesgo_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.423.1.35.2025	AWA Padcev (enfortumab wedotyny) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/075/AWA/2025%2007%2009%20OT%20AWA%20Padcev%20BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.423.1.44.2023	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/140/AWA/140_AWA_OT.423.1.44.2023_Keytruda_25.01.24_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.423.1.52.2024	AWA Opdivo (niwolumab) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/134/AWA/134_AWA_OT.423.1.52.2024_Opdivo%20BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.423.1.62.2024	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/186/AWA/186_AWA_OT.423.1.62.2024_Keytruda%20BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.423.1.7.2024	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/015/AWA/15_AWA_OT.423.1.7.2024_Keytruda_11.04.24_BIP_r.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.423.1.77.2024	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/226/AWA/226_AWA_OT.423.1.77.2024_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.4231.19.2021	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/062/AWA/62_AWA_OT.4231.19.2021_Keytruda_11.06.2021_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.4231.22.2022	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/AWA/2022_06_23_WOT_AWA_Keytruda_raport_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OT.4331.30.2020	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/159/AWA/159_OT.4331.30.2020_Keytruda_rak_nerki_2020.09.17_BIP.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OTAP.4131.3.2026	AOTMiT Analiza weryfikacyjna. 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) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/026/AWA/26_AWA_OTAP.4131.3.2026_Keytruda_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
OTOW.423.2.4.2025	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/207/AWA/207_Keytruda_OTOW.423.2.4.2025_AWA_BIP_REOPTR.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)
WS.4231.3.2022	AWA Keytruda (pembrolizumab) w formie podania dożylnego https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/113/AWA/Analiza%20weryfikacyjna%20Agencji%20do%20zlecenia%20113_2022.pdf (dostęp: 22.09.2026 r.)