Rekomendacja nr 169/2026
z dnia 30 października 2026 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego
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)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego 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) **pod warunkiem** finansowania na warunkach nie gorszych niż obecnie refundowany produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) w formie do podania dożylnego.

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie pembrolizumabu w postaci podskórnej w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą gemcytabinę i cisplatynę w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem dróg żółciowych, niepoddawanych wcześniej leczeniu systemowemu (I linia leczenia) oraz pacjentów z nawrotem choroby po uprzednim leczeniu chirurgicznym z intencją radykalną (niezależnie od zastosowania chemioterapii uzupełniającej).

Aktualnie w ocenianej populacji dostępne jest leczenie pembrolizumabem w postaci dożylnej oraz durwalumabem – oba w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą gemcytabinę i cisplatynę.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi w analizowanej populacji zaleca się stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w pierwszej linii leczenia, nie wskazuje się natomiast na formę podania leku.

W analizie klinicznej przedstawiono dowody kliniczne dotyczące innych wskazań niż oceniane (niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerki, czerniak skóry), w których oceniano farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność pembrolizumabu podawanego podskórnie w porównaniu z pembrolizumabem podawanym dożylnie. Raportowane wyniki wskazują na porównywalną ekspozycję na lek, skuteczność i bezpieczeństwo we wskazanych grupach pacjentów, natomiast brak jest dowodów na występowanie tej zależności u chorych z nowotworami przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego oraz żołądka.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest [redacted] od aktualnie refundowanego pembrolizumabu w postaci dożylnej. Ponadto, wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w postaci do podania podskórnie o ok. [redacted] PLN w pierwszym roku i ok. [redacted] PLN w drugim roku refundacji. W przypadku analizy wpływu na budżet należy szczególnie podkreślić niepewność związaną z rzeczywistym kosztem terapii, możliwym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej, a także niepewnością dotyczącą struktury rynku po wprowadzeniu leku do podania podskórnego, która dotychczas nie była refundowana w ocenianych programach.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, zaspokojoną potrzebę zdrowotną, ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, niepewność dotyczącą wielkości populacji docelowej, szacowany wpływ na budżet płatnika publicznego oraz Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne wyłącznie po spełnieniu dodatkowych warunków opisanych jak w sentencji.

Dodatkowo, Prezes Agencji zwraca uwagę, że należy stale dążyć do obniżania całkowitych kosztów programu lekowego, przy uwzględnieniu wszystkich finansowanych terapii, szczególnie w kontekście potencjalnego objęcia refundacją leków biopodobnych dla pembrolizumabu IV. Jednocześnie warunki

finansowania pembrolizumabu SC powinny podlegać bieżącemu monitorowaniu i być odpowiednio dostosowywane do kosztów terapii z wykorzystaniem pembrolizumabu IV.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Keytruda, Pembrolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 395 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778025637; cena zbytu netto: [redacted] PLN;
- Keytruda, Pembrolizumabum, Roztwór do wstrzykiwań, 790 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778025644; cena zbytu netto: [redacted] PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym B.5, w istniejącej grupie limitowej (1143.0. Pembrolizumab).

Problem zdrowotny

Rak dróg żółciowych (RDŻ) to najczęściej gruczolakorak (95%) wywodzący się z nabłonka błony śluzowej dróg żółciowych. Czynniki ryzyka: pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, 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 kształtuje się na poziomie 5–10%.

Według danych NFZ, w 2025 roku w PL B.5. w części dot. raka dróg żółciowych leczonych było 874 pacjentów – wszyscy korzystali z terapii durwalumabem.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator wskazał pembrolizumab w formie do podania dożylnego (PBR IV).

Wybór komparatora uznano za właściwy. Dodatkowo, w tożsamej populacji refundowany jest także durwalumab w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, a PBR IV został objęty refundacją od 1 października 2026 r, którego udziały (ze względu na formę podania) także mogą być przejmowane.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pembrolizumab (kod ATC: L01FF02) 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, wzmacniając odpowiedź przeciwnowotworową limfocytów T.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Keytruda jest wskazany do stosowania m.in. w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka dróg żółciowych u osób dorosłych (rejestracja w ocenianym wskazaniu – 11.12.2023 r.). EMA zarejestrowała produkt leczniczy Keytruda w formie do podania podskórnego w dniu 17.11.2025 r.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianego wskazania.

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił badania pierwotne dotyczące innych wskazań niż oceniane (NDRP, czerniak, rak nerki). Kluczowych danych dostarcza otwarte badanie kliniczne III fazy z randomizacją (Felip 2025) oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność PBR SC w porównaniu z PBR IV w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z NDRP. Ponadto, uwzględniono otwarte badanie II fazy Casarini 2025, oceniające preferencje i poziom satysfakcji pacjentów ze stosowania PBR SC w porównaniu do PBR IV w populacji pacjentów z czerniakiem, rakiem nerki oraz NDRP.

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

Skuteczność

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 S.C. + 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.

Dla okresu obserwacji 9,6 mies., w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego przeżycia całkowitego (OS) nie odnotowano istotnej statystycznie (IS) różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, a mediana OS nie została osiągnięta w obu grupach. Dla punktu końcowego dotyczącego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) także nie odnotowano IS różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, 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 IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W ramach oceny jakości życia, nie odnotowano IS 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.

Badanie preferencji dotyczące drogi podania leku (Casarini 2025) nie wykazało różnic między produktem stosowanym SC i IV.

Bezpieczeństwo

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

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

Ograniczenia

Zidentyfikowano jedno pierwotne badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo PBR SC względem PBR IV pod względem istotnych klinicznie punktów końcowych (Felip 2025) przeprowadzone w populacji pacjentów z zaawanasowanym NDRP. Brak jest bezpośrednich dowodów klinicznych najwyższej jakości dotyczących zastosowania PBR SC względem przyjętego komparatora dla pozostałych populacji analizowanych w ramach ocenianych programów lekowych (w tym dla pacjentów włączanych do programu B.5.). 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.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto roczny horyzont czasowy analizy.

Oszacowana przez wnioskodawcę różnica w koszcie między terapią podskórną a dożylną wynosi PLN w wariancie z RSS na korzyść ocenianej technologii oraz PLN w wariancie bez RSS na korzyść leku podawanego dożylnie.

Dla przedstawionych oszacowań progowa cena zbytu netto wynosi PLN/opak. 395 mg oraz PLN/opak. 790 mg. Oszacowane CZN są od proponowanych cen z RSS.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: ograniczenie analizy wyłącznie do kosztów substancji czynnych i ich podania, uwzględnienie jako komparatora wyłącznie leku Keytruda podawanego dożylnie, arbitralne założenia o trybie podania leku (ambulatoryjne/hospitalizacja) i częstości jego stosowania (co 3 lub 6 tyg.).

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia z zastosowaniem zaktualizowanych danych kosztowych, uwzględniających obowiązujące instrumenty dzielenia ryzyka dla pembrolizumabu IV w programie lekowym B.5 .

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, refundacja terapii podawanej podskórnej w miejsce terapii podawanej dożylnie będzie wiązać się ze kosztu leczenia o PLN w horyzoncie analizy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.).

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Oszacowana cena, przy której koszt stosowania leku Keytruda w postaci do podania podskórnego jest nie wyższy niż koszt stosowania Keytruda w postaci do podania dożylnego wynosi PLN/opak. 395 mg oraz PLN/opak. 790 mg.

Powyższe ceny są od proponowanych cen zbytu netto z RSS.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Łącznie (dla wszystkich ocenianych programów lekowych) oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających terapię wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na pacjentów w I roku refundacji oraz na pacjentów w II roku refundacji. Biorąc pod uwagę wyłącznie pacjentów włączanych do programu B.58 szacowana liczba pacjentów wynosi odpowiednio i pacjentów.

Wyniki analizy Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej terapii, w ramach wszystkich ocenianych programów lekowych, w wariancie z uwzględnieniem RSS, będzie wiązać się z na poziomie odpowiednio w I i II roku refundacji.

Uwzględniając populację pacjentów włączanych do programu lekowego B.5, objęcie refundacją ocenianej terapii spowoduje:

- bez uwzględnienia RSS - wzrost wydatków płatnika publicznego o:
  - ok. 3,56 mln PLN w I roku refundacji;
  - ok. 11,82 mln PLN w II roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS - wydatków płatnika publicznego o:
  - ok. PLN w I roku refundacji;
  - ok. PLN w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Keytuda (pembrolizumab) do podania podskórnego, w wariancie z RSS wynosi PLN w I roku oraz PLN w II roku analizy (łącznie ok. PLN).

Ograniczenia

W analizie wielkość populacji określono na podstawie realizacji programów lekowych, w których finansowany jest pembrolizumab w postaci do podania dożylnego, przedłożonych analiz wpływu na budżet dla programów lekowych refundowanych od okresu niepozwalającego na ocenę sprzedaży, a także rozpowszechnienia postaci podskórnej leku o tożsamej substancji czynnej na podstawie rynku atezolizumabu w postaci podskórnej Oszacowania analizy wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie założeń analizy ekonomicznej, stąd wszelkie ograniczenia analizy opłacalności mają przełożenie na oszacowania BIA.

Obliczenia własne Agencji

W ramach oszacowań własnych Agencji uwzględniono . Wyniki oszacowań wskazują, że stosowanie leku podawanego podskórnie w miejsce produktu podawanego dożylnie w programie lekowym B.5 będzie wiązać się ze wydatków płatnika publicznego w ocenianej populacji o PLN w I roku oraz PLN w II roku refundacji.

Według oszacowań Agencji uwzględniających , finansowanie PBR SC będzie wiązało się z .

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono trzy dokumenty wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania – PTOK 2025 (polskie), ESMO 2025 (europejskie), NCCN 2026 (amerykańskie/międzynarodowe).

W odnalezionych dokumentach nie odniesiono się do stosowania pembrolizumabu w postaci podskórnej. Wszystkie dokumenty pozycjonują pembrolizumab lub durwalumab, oba w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną, jako schematy preferowane/optymalne w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka dróg żółciowych.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do finansowania ocenianej technologii w analizowanym problemie decyzyjnym.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) w postaci podskórnej w analizowanym wskazaniu jest finansowany w jednym kraju (Austria) UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 9 lipca2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.579.2026.14.DWI, PLR.4500.580.2026.14.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: miejscowo zaawansowany lub przerzutowy gruczolakorak dróg żółciowych – I linia leczenia oraz pacjenci nawrotowi po leczeniu chirurgicznym, w ramach programu lekowego 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)" na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 163/2026 z dnia 28 października 2026 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 163/2026 z dnia 28 października 2026 r. w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego 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)

2. 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 października 2026 r.