Rekomendacja nr 171/2026
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.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, **pod warunkiem** finansowania na warunkach nie gorszych niż obecnie refundowany produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) w formie do podania dożylnego.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy stosowania pembrolizumabu w formie do podania podskórnego (PBR SC) w ramach programu lekowego B.9.FM w leczeniu okołooperacyjnym potrójnie ujemnego rak piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu (w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym + monoterapia w leczeniu adjuwantowym) oraz w I linii leczenia przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 (w skojarzeniu z chemioterapią).

Obecnie w analizowanych wskazaniu refundowany jest pembrolizumab w formie do podania dożylnego (PBR IV). Jednocześnie ocenie Agencji podlega stosowanie pembrolizumabu SC w 11 programach lekowych (B.4.; B.5.; B.6.; B.9.FM.; B.10.; B.52.; B.58.; B.59; B.141.FM.; B.148. i B.159.).

Wnioskodawca jako komparator dla PBR SC wskazał PBR IV.

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianego wskazania, zidentyfikowano trzy badania pierwotne dotyczące niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), czerniaka oraz raka nerki. Analiza kliniczna opiera się głównie na badaniu otwartym z randomizacją Felip 2025 (3475A-D77), w którym oceniano farmakokinetykę, farmakodynamikę, bezpieczeństwo i skuteczność pembrolizumabu w postaci podskórnej w porównaniu z pembrolizumabem w postaci dożylnej w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawanasowanym NDRP. W badaniu wykazano, iż pembrolizumab SC jest nie gorszy niż pembrolizumab IV pod względem parametrów farmakokinetycznych ($AUC_{0-6\ tyg.}$ w 1. cyklu leczenia oraz C_{trough} w stanie stacjonarnym, tj. 3. cyklu). Nie odnotowano istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz analizowanych punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie leczenia (TEAE), zdarzeń uznanych za związane z leczeniem (TRAE) 3.-5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) związanych z leczeniem, TEAE prowadzących do zgonu i AEs prowadzących do przerwania leczenia. Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść ocenianej technologii odnotowano dla TRAE ogółem.

Brak badań dotyczących bezpośrednio PBR SC w ocenianym wskazaniu stanowi ograniczenie wnioskowania, natomiast należy wskazać, że w opinii EMA wnioski dotyczące farmakokinetyki dla konkretnego wskazania mogą mieć zastosowanie również w innych wskazaniach.

Zgodnie z przeprowadzoną w ramach oceny ekonomicznej analizą minimalizacji kosztów (CMA), w wariancie z RSS, koszt stosowania PBR SC w PL B.9.FM jest wyższy o [redacted] od kosztu stosowania PBR IV. Ponadto, przy uwzględnieniu populacji pacjentów włączanych do tego programu, szacuje się, że objęcie refundacją ocenianej terapii SC, w wariancie z RSS, będzie wiązać się z [redacted] wydatkami płatnika publicznego na poziomie [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Według oszacowań Agencji uwzględniających objęcie finansowaniem PBR SC we wszystkich wnioskowanych jednocześnie wskazaniach będzie wiązało się z

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, w tym: brak niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, ograniczenia w zakresie dostępnych dowodów nt. skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii tj. konieczność ekstrapolacji wyników badania przeprowadzonego wśród populacji odmiennej od wnioskowanej, szacowany wpływ na budżet płatnika publicznego, a jednocześnie dostrzegając korzyści wynikające ze stosowania terapii podskórnej dla pacjentów i systemu (krótszy czas podania, mniejsze obciążenie administracyjne systemu i pacjenta), oraz przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne po spełnieniu warunku ujętego 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 produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 395 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778025637; proponowana cena zbytu netto: ;
- Keytruda (pembrolizumab), roztwór do wstrzykiwań, 790 mg, 1 fiol., GTIN: 00191778025644; proponowana cena zbytu netto: ;

w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)".

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

Problem zdrowotny

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.

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.

Według danych NFZ, w 2025 roku w PL B.9.FM. leczonych było łącznie 23 009 pacjentów, z czego 3 239 pembrolizumabem IV.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator wskazał PBR IV. Wybór uznano za prawidłowy, zgodny z wytycznymi klinicznymi, opiniami ekspertów klinicznych i statusem refundacyjnym.

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.

Produkt leczniczy Keytruda w omawianym wskazaniu jest zarejestrowany do stosowania:

- w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie;
- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.

Zalecana dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to: 395 mg co 3 tygodnie, podawana we wstrzyknięciu podskórnym trwającym 1 minutę lub 790 mg co 6 tygodni, podawana we wstrzyknięciu podskórnym trwającym 2 minuty.

W leczeniu neoadjuwantowym TNBC produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać w skojarzeniu z chemioterapią po 8 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki po 790 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe w monoterapii – 9 dawek po 395 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek po 790 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.

Pacjentki, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinny otrzymywać produktu leczniczego w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.

Produkt leczniczy Keytruda w formie podskórnej został zarejestrowany przez EMA 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 (RCT) – 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 RCT w układzie grup naprzemianległych – 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 (RWE) dotyczących ocenianej technologii.

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 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.

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) wskazało, że preferencja dla PBR SC była częstsza niezależnie od kolejności stosowania obu form podania.

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 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.9.FM.). 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 Agencji (AWA).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano mechanizmu dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym. Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy uwzględniającymi populację pacjentów włączanych do programu lekowego B.9.FM., stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV w wariancie z RSS jest droższe o , natomiast w wariancie bez RSS o .

Oszacowania obejmujące wszystkie oceniane programy lekowe wskazują, że koszty stosowania PBR SC i PBR IV są zbliżone (koszt PBR SC niższy o). W wariancie bez RSS stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV jest droższe o ok. .

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: ograniczenie analizy wyłącznie do kosztów substancji czynnych i ich podania, uwzględnienie jako komparatora wyłącznie PBR IV, arbitralne założenia o trybie podania leku (ambulatoryjne/hospitalizacja) i częstości jego stosowania (co 3 lub 6 tyg.), brak uwzględnienia . Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

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.

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 średnio zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS (przy uwzględnieniu wszystkich wnioskowanych jednocześnie PL). Natomiast w zależności od analizowanej podgrupy (programu lekowego) cena ta wynosi od dla dawki 395 mg oraz od dla dawki 790 mg.

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 PL B.9.FM szacowana liczba pacjentów wynosi odpowiednio pacjentów.

Wyniki analizy Wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej terapii w programie lekowym B.9.FM., będzie wiązać się w wariancie z uwzględnieniem RSS z wydatkami płatnika publicznego na poziomie odpowiednio w I i II roku refundacji.

Oszacowania uwzględniające objęcie refundacją ocenianej terapii w ramach wszystkich ocenianych programów lekowych, w wariancie z uwzględnieniem RSS, wskazują na na poziomie odpowiednio w I i II roku refundacji. Należy jednak zaznaczyć, że oszacowania Wnioskodawcy w wariancie maksymalnym wskazują na wydatków płatnika o odpowiednio w I i II roku refundacji.

Ograniczenia

W analizie wielkość populacji określono na podstawie realizacji programów lekowych, w których finansowany jest PBR IV, 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. Należy również wskazać, że w oszacowaniach Wnioskodawcy nie uwzględniono . Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

Obliczenia własne Agencji

Według oszacowań Agencji uwzględniających

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Uwagi zostały przedstawione w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne europejskie (ESMO 2025) oraz amerykańskie (NCCN 2026).

Zgodnie z wytycznymi, u pacjentów z TNBC, zarówno we wczesnej, jak i przerzutowej postaci, standardem postępowania jest immunoterapia. W przypadku TNBC wysokiego ryzyka (stopień II–III) preferowany jest pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, z kontynuacją w fazie adjuwantowej. W pierwszej linii leczenia przerzutowego TNBC z ekspresją PD-L1 ≥ 10, preferowaną opcją jest pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią (tj. paklitaksel, nab-paklitaksel lub karboplatyna-gemcytabina).

Wytyczne nie wskazują preferowanej drogi podania pembrolizumabu.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej interwencji (PBR SC) w rozpatrywanym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda w postaci do podania podskórnego w ocenianym wskazaniu jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.07.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.583.2026.14.DWI, PLR.4500.584.2026.14.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)" 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 165/2026.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 165/2026.
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: 16.10.2026 r.