Rekomendacja nr 172/2026
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.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”, **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.59. w leczeniu: czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV – leczenie systemowe; czerniaka skóry lub błon śluzowych: w stadium zaawansowania IIB lub IIC lub po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III – terapia adjuwantowa. Obecnie w analizowanym wskazaniu refundowany jest m.in. pembrolizumab w formie do podania dożylnego (PBR IV). Jednoczenie 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 w całości oceniających punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej. Zidentyfikowano trzy badania pierwotne dotyczące 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 niedrobnokomórkowym rakiem płuca (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 niepożądanych uznanych za związane z leczeniem (TRAE) 3.-5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z leczeniem, TEAE prowadzących do zgonu i zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Różnice istotne statystycznie, na korzyść ocenianej technologii odnotowano dla zdarzeń TRAE ogółem.

Brak badań dotyczących bezpośrednio pembrolizumabu SC w całym 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 analizą ekonomiczną, w wariancie z RSS, koszt stosowania PBR SC w PL B.59. jest niższy o [redacted] od kosztu stosowania PBR IV. Ponadto, przy uwzględnieniu populacji pacjentów włączanych do tego programu, szacuje się, że objęcie refundacją ocenianej terapii, będzie wiązać się [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Według oszacowań Agencji uwzględniających [redacted] 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.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)".

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

Problem zdrowotny

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.

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.

Według danych NFZ, w 2025 roku w PL B.59. leczonych było łącznie 4 468 pacjentów, z czego 1 018 leczonych było 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.

Należy wskazać, iż zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję pembrolizumab w formie podskórnej może zastępować także niwolumab, który jest dostępny w ramach ocenianego programu lekowego.

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 monoterapii w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem;
- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji.

Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA roztwór do wstrzykiwań u osób dorosłych oraz u młodzieży z czerniakiem w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała powyżej 40 kg, 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.

Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy Keytruda do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności (oraz do maksymalnego czasu trwania leczenia, jeśli określono dla danego wskazania). Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.

W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy Keytruda należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.

Dnia 17.11.2025 r. EMA zarejestrowała produkt leczniczy Keytruda w formie do podania podskórnej. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (dot. formy leku do podania dożylnego) to 17 lipca 2015 roku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań dotyczących ocenianego wskazania w całości oceniających punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej. Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił badania pierwotne dotyczące także innych wskazań niż oceniane (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 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 strukturalnych różnic między produktem stosowanym SC i IV.

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 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 pozostałych pacjentów włączanych do programu B.59.). 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 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.59., stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV w wariancie z RSS jest tańsze o , natomiast w wariancie bez RSS jest droższe o ok. 218 tys. PLN.

Oszacowania obejmujące wszystkie oceniane programy lekowe wskazują, że koszty stosowania PBR SC i PBR IV są zbliżone (koszt PBR SC). W wariancie bez RSS stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV jest droższe o ok. 197 tys. PLN.

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.). Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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 programu B.59. szacowana liczba pacjentów wynosi odpowiednio pacjentów.

Uwzględniając populację pacjentów włączanych do programu lekowego B.59, objęcie refundacją ocenianej terapii w wariancie z uwzględnieniem RSS, będzie wiązać się odpowiednio w I i II roku refundacji.

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. 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 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. 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 2025).

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

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.4500.591.2026.11.EBI; PLR.4500.592.2026.10.EBI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu: Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)" 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 166/2026.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 166/2026 z dnia 28 października 2026 roku sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43).
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.