Rekomendacja nr 174/2026
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.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64), **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.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64), w terapii adjuwantowej raka nerkowokomórkowego z komponentem jasnokomórkowym oraz w skojarzeniu z aksytynibem, w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem wg skali IMDC. Obecnie, w analizowanych wskazaniach finansowany jest pembrolizumab w formie do podania dożylnego (PBR IV). Jednocześnie ocenie Agencji podlega stosowanie pembrolizumabu SC w 10 innych programach lekowych (B.4.; B.5.; B.6.; B.9.FM.; B.59.; B.52.; B.58.; B.141.FM.; B.148. i B.159.).

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, zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem 3.-5. stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych wiązanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia prowadzących do zgonu i zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Różnice istotne statystycznie, na korzyść ocenianej technologii odnotowano dla zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia.

Brak badań dotyczących bezpośrednio pembrolizumabu 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 analizą ekonomiczną, w wariancie z RSS, koszt stosowania PBR SC w PL B.10 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 SC, będzie wiązać się z [redacted] na poziomie ok. [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 [redacted]

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 przeprowadzonej 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 pozytywnego Stanowiska wydanego przez Radę 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.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64).

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

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) to trzeci pod względem zachorowalności nowotwór złośliwy układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. W większości przypadków rozwija się z nabłonka cewek krętych bliższych.

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet (wliczając nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych).

Według danych NFZ, w 2025 roku w PL B.10. leczonych było łącznie 4 057 pacjentów, z czego 858 leczonych było pembrolizumabem IV.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator wskazał pembrolizumab w formie do podania dożylnego. Powyższy wybór jest prawidłowy, zgodny z wytycznymi klinicznymi, opiniami ekspertów klinicznych i statusem refundacyjnym.

Należy wskazać, że zgodnie z opinią eksperta ankietowanego przez Agencję, pembrolizumab w formie podskórnej może zastępować także niwolumab stosowany z kabozantynibem, tj. schemat 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.

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Keytruda (SC) w raku nerkowokomórkowym (ang. RCC, *renal cell carcinoma*) jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z aksytynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;

- w skojarzeniu z lenwatynibem w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;

- w monoterapii w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.

Dnia 17.11.2025 r. EMA zarejestrowała produkt leczniczy Keytruda w formie do podania podskórnego. 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

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił badania pierwotne dotyczące wskazań: NDRP, czerniak i 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 (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 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) 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. 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 mechanizm 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).

Biorąc pod uwagę populację pacjentów włączanych do programu lekowego B.10, w wariancie z RSS, koszt stosowania PBR SC jest niższy o od kosztów PBR IV. Z kolei w wariancie bez RSS stosowanie PBR SC w miejsce PBR IV jest droższe o 193 162 PLN.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy obejmującymi wszystkie oceniane programy lekowe, koszty stosowania PBR SC i PBR IV są zbliżone (koszt PBR SC niższy o). W wariancie bez RSS stosowanie pembrolizumabu SC w miejsce pembrolizumabu IV jest droższe o 197 183,15 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 z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Łącznie (dla wszystkich ocenianych programów lekowych) oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających terapię wnioskowaną technologią w scenariuszu nowym na pacjentów w I roku refundacji oraz na pacjentów w II roku refundacji. Biorąc pod uwagę pacjentów włączanych do programu B.10 szacowana liczba pacjentów wynosi odpowiednio pacjentów.

Uwzględniając populację pacjentów włączanych do programu lekowego B.10, objęcie refundacją ocenianej terapii w wariancie z uwzględnieniem RSS, będzie wiązać się z na poziomie w I roku i w 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 w I roku i w 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

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wynikają z Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

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

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Uwagi przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Zgodnie z wytycznymi NCCN 2026 w I linii leczenia jasnokomórkowego RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) schematy preferowane obejmują stosowanie aksytynibu z pembrolizumabem, kabozantynibu z niwolumabem, ipilimumabu z niwolumabem, lenwatynibu z pembrolizumabem i kabozantynibu. Do pozostałych rekomendowanych opcji terapeutycznych należą schemat aksytynib z awelumabem oraz w monoterapii: pazopanib, sunitynib lub w szczególnych przypadkach aksytynib.

Wytyczne NCCN 2026 wskazują, że pembrolizumabu w formie do podania dożylnego może być zastąpiony podaniem PBR w formie podskórnej (w połączeniu z hialuronidazą), natomiast nie wskazano na preferencję którejkolwiek z dróg podania leku.

Rekomendacje refundacyjne

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

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Keytruda w postaci do podania podskórnego 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.4500.586.2026.10.KKL, PLR.4500.585.2026.7.KKL), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64), 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 168/2026.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 168/2026 z dnia 28 października 2026 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)".