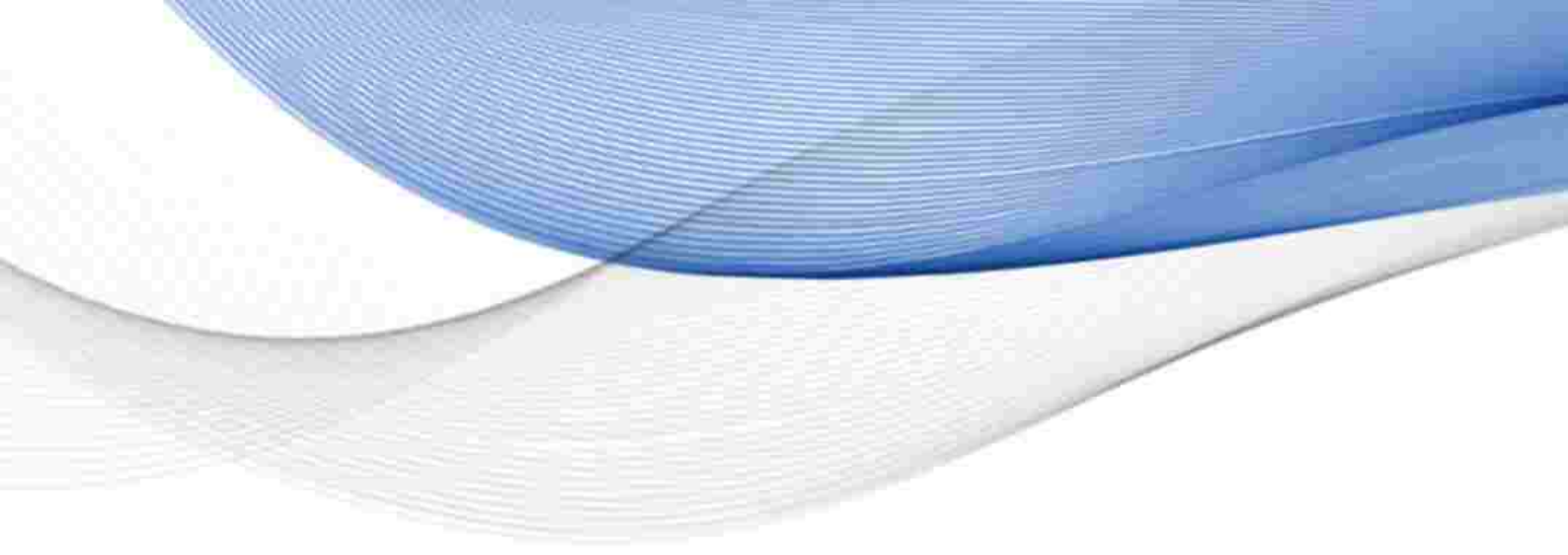




Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD.

Zamawiający

MSD Polska
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w okołoperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje pacjentów z rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydanie TNM) zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

Na podstawie wytycznych klinicznych, [REDAKTOWANE] i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce jako komparator dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu stosowanego w schemacie PEM + operacja + RT $\pm$ CIS + PEM (PEM+SoC) wybrano opiekę standardową w postaci schematu operacja + RT $\pm$ CIS (SoC). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Keytruda).

Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego i zbudowanego na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego. Model Markowa z czterema stanami zdrowia (stan bez zdarzeń [EF], nawrót miejscowy/uleczalny [L/SR], nieuleczalny nawrót/progresja [IRP], zgon) zaimplementowany w programie Microsoft Excel, dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących zużycia zasobów i kosztów jednostkowych. Dodatkowo, w modelu zastosowano polskie tablice trwania życia z 2024 r. (GUS 2025), polskie normy użyteczności (Golicki 2010) oraz przyjęto założenia zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016 i Rozporządzeniem MZ.

W AKL Keytruda wykazano istotną statystycznie przewagę PEM+SoC nad SoC w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną (przeżycie wolne od zdarzeń, duża i całkowita odpowiedź patomorfologiczna, przeżycie całkowite), w związku z tym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności opartą na badaniu KEYNOTE-689, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR), a miarą efektu były uzyskane lata życia skorygowane o jakość.

Struktura i parametry analizy

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami, wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dożywotniego horyzontu czasowego, aby kompleksowo uchwycić różnice w kosztach i wynikach między ramieniem interwencji i komparatora. Długość jednego cyklu w modelu wynosi 7 dni (1 tydzień).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty operacji i radioterapii, koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia, koszty kolejnych terapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych i koszty opieki paliatywnej.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia i z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS). W analizie założono finansowanie leku Keytruda® przy cenie hurtowej brutto 14 927,60 PLN w wersji bez RSS oraz [REDACTED] Przyjęto finansowanie leku w całości przez Narodowy Fundusz Zdrowia, przy braku dopłaty pacjenta.

Dane dotyczące kosztów chemioterapii przyjęto w oparciu o komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (Komunikat DGL), a koszty pozostałych leków na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszty procedur medycznych przypisano w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ, z uwzględnieniem wartości punktowej na podstawie Obwieszczeń Prezesa AOTMiT (punkt szpitalny) lub Informatora o umowach NFZ.

Wyniki z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki w wariantcie z RSS, ponieważ zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) stanowi integralną część wniosku refundacyjnego.

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] podczas stosowania PEM+SoC vs SoC pozwalają na uzyskanie dodatkowych [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY).
- Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED], tj. znacznie poniżej progu opłacalności wynoszącego 244 821 PLN/QALY.
- Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto pembrolizumabu zwiększyć [REDACTED]
- W scenariuszowej analizie wrażliwości największą redukcję ICUR o [REDACTED] w porównaniu do wariantu podstawowego odnotowano w przypadku [REDACTED], natomiast największy wzrost ICUR o [REDACTED] raportowano w przypadku [REDACTED]
- Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na ICUR mają [REDACTED]

Wnioski

Dla warunków określonych w modelu ekonomicznym pembrolizumab jest terapią, która przynosi chorym korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość, natomiast wyższe koszty dla interwencji związane są głównie z kosztem zakupu pembrolizumabu, który jest dodawany do standardowej terapii, stanowiącej komparator. Przy akceptacji założeń przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne

uzasadnienie stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC, przy znacznie niższym niż obowiązujący obecnie poziomie skłonności do zapłaty. Już wyniki w wariancie bez RSS zapewniają uzyskanie wyników kosztowo-efektywnych we wszystkich analizowanych scenariuszach, [REDACTED]

[REDACTED] Przeprowadzone liczne jednokierunkowe i scenariuszowe analizy wrażliwości wskazują na stabilność modelu i brak krytycznych parametrów, dla których byłyby inne wiarygodne dane mogące wpłynąć na zmianę wnioskovania.

Możliwości leczenia w resekcyjnym miejscowo zaawansowanym HNSCC w stadium III-IVA są ograniczone - standardowa opieka pozostaje stosunkowo niezmienna od 2004 r. U wielu pacjentów dochodzi do nawrotu choroby w przypadku leczenia chirurgicznego z następującą po nim radioterapią lub chemioradioterapią. Potrzebne są skuteczniejsze terapie neoadjuwantowe/adjuwantowe, aby zapobiec nawrotom i poprawić przeżycie pacjentów z resekcyjnym miejscowo zaawansowanym HNSCC. W niniejszej analizie stosowanie PEM+SoC wiązało się z mniejszą częstością występowania przejść ze stanu EF oraz wydłużeniem oczekiwanej długości życia w porównaniu z SoC.

Pembrolizumab (Keytruda®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (10 programów lekowych; Obwieszczenie MZ). Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC jest zalecane w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2025). Ponadto, 3 października 2025 roku pembrolizumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC 2025). Należy podkreślić, że ze względu na złe rokowanie i brak nowych terapii od ponad 20 lat w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w Polsce, pembrolizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa. Pembrolizumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu w porównaniu z dostępnymi dotychczas metodami leczenia okołooperacyjnego. Należy zaznaczyć, że jest to pierwsza i jedyna immunoterapia neoadjuwantowa, kontynuowana jako adjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej. Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia HNSCC na wczesnych etapach zaawansowania u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio przełoży się na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów.

Słowa kluczowe

pembrolizumab, resekcyjny, płaskonabłonkowy, rak głowy i szyi, leczenie okołooperacyjne, leczenie neoadjuwantowe, leczenia adjuwantowe, analiza ekonomiczna

Spis treści

Streszczenie	3
Słowa kluczowe	6
Spis treści	7
Wykaz skrótów i akronimów	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	13
3 Strategia analityczna	15
4 Perspektywa	16
5 Horyzont czasowy	17
6 Technika analityczna	18
7 Model	19
7.1 Populacja	19
7.2 Struktura modelu	19
7.3 Prawdopodobieństwa przejść	20
7.2.1 Przejścia ze stanu EF do stanu L/SR, IRP lub zgon	21
7.2.1.1 Szacowanie prawdopodobieństw przejść ze stanu EF	21
7.2.1.2 Obliczenia prawdopodobieństw przejść	23
7.2.1.3 Uwagi dotyczące zasady cenzurowania podczas modelowania przejść ze stanu EF	24
7.2.1.4 Wybór funkcji parametrycznych do analizy podstawowej	28
7.2.1.5 Scenariusz z zastosowaniem alternatywnej zasady cenzurowania do modelowania przejść ze stanu EF 60	
7.2.1.6 Zanikanie efektu leczenia	63
7.2.2 Przejścia ze stanu L/SR do stanu IRP i zgon	65
7.2.3 Przejścia ze stanu IRP do stanu zgon	69
7.2.3.1 Analiza podstawowa: oszacowanie w oparciu o badanie kliniczne	69
7.2.3.2 Analiza wrażliwości: oszacowanie na podstawie udziałów w rynku kolejnych terapii	71
7.3 Zdarzenia niepożądane	78
7.4 Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia	80
7.6.1 Użyteczności stanów zdrowia	80
7.6.2 Utrata użyteczności wraz z wiekiem	83
7.6.3 Utrata użyteczności związana z wystąpieniem ZN	84
7.6.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	84
7.5 Dawkowanie leków i czas trwania terapii	86
7.7.1 Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe	86
7.7.2 Kolejne linie leczenia (stan L/SR i IRP)	87
7.6 Koszty	97
7.8.1 Koszty zakupu leków	97

7.8.2	Koszty podania leków.....	98
7.8.3	Koszty monitorowania leczenia.....	99
7.8.4	Koszty operacji.....	99
7.8.5	Koszty radioterapii.....	100
7.8.6	Koszty leczenia w stanie L/SR.....	100
7.8.7	Koszty leczenia w stanie IRP.....	101
7.8.8	Koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia.....	103
7.8.9	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	105
7.8.10	Koszty opieki paliatywnej.....	107
7.8.11	Koszty badania poziomu ekspresji PD-L1.....	107
7.7	Dyskontowanie.....	107
7.8	Podsumowanie założeń i parametrów modelu.....	107
7.9	Walidacja modelu.....	112
7.11.1	Weryfikacja.....	112
7.11.2	Walidacja wewnętrzna.....	112
7.11.3	Walidacja zewnętrzna.....	112
7.11.4	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	112
7.10	Analiza wrażliwości.....	113
7.12.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	114
7.12.2	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	114
7.12.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	114
7.11	Analiza progowa.....	119
8	Wyniki analizy.....	120
8.1	Analiza podstawowa.....	120
8.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	120
8.3	Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	124
8.4	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	128
8.5	Analiza progowa.....	130
9	Ograniczenia.....	133
10	Dyskusja.....	137
11	Wyniki końcowe.....	141
12	Wnioski końcowe.....	142
13	Aneks.....	143
13.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	143
13.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	147
13.3	Tablice trwania życia.....	150
13.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	152
	Spis rysunków.....	155
	Spis tabel.....	157

Bibliografia	160
---------------------------	------------

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
EF	stan wolny od zdarzeń (ang. <i>event-free</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
HNSCC	płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IRP	nieuleczalny nawrót/progresja (ang. <i>incurable recurrence/progression</i>)
IO	immunoterapia
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. <i>intention-to-treat</i>)
KM	Kapłana-Meiera
L/SR	nawrót miejscowy lub uleczalny (ang. <i>local or salvageable recurrence</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>).
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
Q#W	Q#W – co # tygodni
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SoC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
ToT	czas trwania leczenia (ang. <i>time on treatment</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje pacjentów z rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydanie TNM) zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32).

Na podstawie wytycznych klinicznych, [REDAKTOWANE] i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce jako komparator dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu stosowanego w schemacie PEM + operacja + RT $\pm$ CIS + PEM (PEM+SoC) wybrano opiekę standardową w postaci schematu operacja + RT $\pm$ CIS (SoC). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Keytruda). Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ).

W poniższej tabeli (Tab. 1) przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM; ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32), u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
Interwencja (I)	Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii (2 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 1 dawka 400 mg), kontynuowanym jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny (3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni), a następnie jako monoterapia (12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni) (ChPL Keytruda): • PEM + operacja + RT $\pm$ CIS + PEM (PEM+SoC).
Komparator (C)	• Operacja + RT $\pm$ CIS (SoC).
Perspektywa	Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.
Horyzont czasowy	Dożywotni
Parametry	• Skuteczność i działania niepożądane na podstawie badania KEYNOTE-689; • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie badania KEYNOTE-689; • koszty: bezpośrednie koszty medyczne.

Kryterium	Charakterystyka
Wyniki (O)	- Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY), - koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIS - cisplatyna; CPS - łączny pozytywny wynik (ang. *combined positive score*); PEM - pembrolizumab; RT - radioterapia; SoC - opieka standardowa (ang. *standard of care*); TNM - klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. *tumor* - guz, *nodus* - węzeł, *metastasis* - przerzuty).

[illegible]

Tab. 3. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	WDŚ, PLN	WR, PLN
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml				0,00	

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny dostarczony przez producenta leku, firmę MSD. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Model miał na celu porównanie PEM+SoC i SoC w analizowanej populacji chorych.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów podania leków, kosztów monitorowania, kosztów kolejnych etapów terapii, kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia i kosztów opieki paliatywnej (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia w 2024 r. (GUS 2025) oraz polskie normy użyteczności (Golicki 2010).

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych, a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności.

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. (Rozporządzenie MZ) 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, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, którym w Polsce jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). W niniejszym problemie decyzyjnym chory nie ponosi kosztów leczenia, w tym kosztu leku i jego podania, jak również monitorowania leczenia i choroby (wnioskowane jest finansowanie pembrolizumabu w ramach programu lekowego, pozostałe substancje czynne finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii lub katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego; Obwieszczenie MZ). W związku z powyższym, perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjenta, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego, tj. NFZ.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika.

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Ze względu na wyjściowy wiek i stan chorych w modelu (60 lat), spodziewany jest niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych” (AOTMiT 2016).

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dożywotniego horyzontu czasowego, aby kompleksowo uchwycić różnice w kosztach i wynikach między ramieniem interwencji i komparatora, zgodnie z rekomendacjami kilku agencji HTA. W przewodniku *Guide to the Methods of Technology Appraisal* NICE zaleca, aby horyzont czasowy był na tyle długi, aby umożliwiał odzwierciedlenie różnic w kosztach i wynikach między rozważanymi technologiami (NICE 2022). Początkowy wiek kohorty pacjentów podczas wejścia do modelu oparto na średnim wieku populacji badania KEYNOTE-689 w momencie rozpoczęcia badania. Aby przybliżyć dożywotni horyzont czasowy, analizę podstawową przeprowadzono dla okresu ■■■ lat (co równa się 100 lat minus wiek początkowy), do którego to momentu praktycznie u wszystkich pacjentów w kohorcie Markowa nastąpił zgon. Wpływ alternatywnych (krótszych) horyzontów czasowych badano w ramach analizy wrażliwości.

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Dodatkowo w analizie podstawowej zaprezentowano wyniki dla kosztu uzyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

7 Model

W modelu wykorzystano wyniki badania klinicznego KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25 lipca 2024 r., mediana okresu obserwacji: 38,3 mies.) w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) i przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), celem oszacowania wpływu stosowania PEM+SoC w porównaniu z SoC na koszty, jakość życia i wyniki zdrowotne.

Badanie KEYNOTE-689 to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby w populacji dorosłych chorych z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (zgodnie z 8. wydaniem TNM).

7.1 Populacja

Początkowy wiek i rozkład płci modelowej kohorty w cyklu 0 oparto na raportowanej charakterystyce populacji ITT z badania KEYNOTE-689 (N=714) (Tab. 4). Wartości średnie i błędy standardowe dla powierzchni ciała (BSA) i masy ciała były również oparte na badaniu KEYNOTE-689. Źródłem wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR) była publikacja, w której oceniano GFR u pacjentów z rakiem głowy i szyi przed rozpoczęciem chemioterapii (Akmar 2021). BSA, masa ciała i GFR zostały wykorzystane w modelu do obliczenia wymaganej dawki niektórych leków.

Tab. 4. Charakterystyka całkowitej kohorty w modelu (populacja ITT).

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy	██████	KEYNOTE-689
Odsetek kobiet	██	
Powierzchnia ciała (m ²), średnia (SE)	██████	
Masa ciała (kg), średnia (SE)	██████	
GFR (ml/min/1,73m ²)	96,0	Akmar 2021

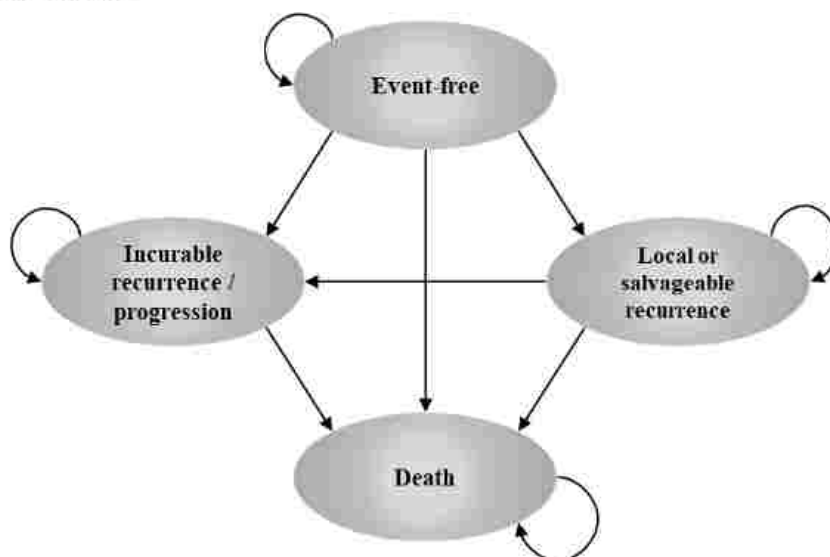
GFR - współczynnik filtracji kłębuszkowej; SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

Populacja CPS-1 stanowiła 95,5% populacji całkowitej z badania, w związku z czym powyższa charakterystyka odpowiada populacji będącej przedmiotem analizy.

7.2 Struktura modelu

Wykorzystano model Markowa z następującymi wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia (Ryc. 1): wolny od zdarzeń (ang. *event-free*), miejscowy lub uleczalny nawrót (L/SR), nieuleczalny nawrót/progresja (IRP) i zgon.

Ryc. 1. Struktura modelu.



Struktura modelu jest zgodna z efektami klinicznymi (tj. OS i EFS) zwykle raportowanymi w badaniach klinicznych w onkologii, takich jak KEYNOTE-689.

Długość jednego cyklu w modelu wynosi 7 dni (1 tydzień). Długość cyklu pozwala na dokładne uchwycenie kluczowych efektów klinicznych i dawkowania poszczególnych leków. Tygodniowa długość cyklu pozwala również na precyzyjne obliczenie kosztów nabycia i podania leku.

Aby zwiększyć precyzję, wobec kosztów i efektywności zastosowano korektę połowy cyklu. W drodze wyjątku, korekta połowy cyklu nie została zastosowana do składników kosztów, które są ponoszone na początku cyklu, w tym kosztów nabycia i podania leków neoadjuwantowych/adjuwantowych (koszty powtarzające się od tygodnia 0) oraz kosztów związanych ze ZN w każdym ramieniu modelu (stosowanych jako ryczałt w tygodniu 0).

7.3 Prawdopodobieństwa przejść

W analizie podstawowej wszystkie prawdopodobieństwa przejść zostały oszacowane bezpośrednio na podstawie danych z poziomu pacjenta pochodzących z badania KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25 lipca 2024 r.). W kolejnych rozdziałach opisano konkretne podejście zastosowane dla każdego przejścia między stanami zdrowia w modelu Markowa. Zestaw dopuszczalnych przejść i odpowiadających im źródeł danych podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 5. Podsumowanie rozważanych w modelu przejść między stanami zdrowia.

Przejście	Podejście modelowania do	Źródło danych	Przeprowadzone analizy scenariuszowe lub jednokierunkowe analizy wrażliwości
EF → L/SR EF → IRP EF → Zgon*	W oparciu o wielostanowe modelowanie parametryczne, w którym różne funkcje parametryczne zostały dopasowane do każdego z trzech indywidualnych	Dane na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-689. Polskie tablice trwania życia dla przejść do stanu „zgon”.*	Alternatywne rozkłady parametryczne. Alternatywna zasada cenzurowania.

Przejście	Podejście modelowania do	Źródło danych	Przeprowadzone analizy scenariuszowe lub jednokierunkowe analizy wrażliwości
	przejść ze stanu EF, z uwzględnieniem konkurencyjnych ryzyk.		Zanik efektu leczenia na podstawie określonych punktów odcięcia. Scenariusz zakładający wyleczenie.
L/SR → IRP L/SR → zgon*	Współczynniki dla rozkładu wykładniczego oszacowano przy użyciu danych z badania KEYNOTE-689.	Dane na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-689. Polskie tablice trwania życia dla przejść do stanu „zgon”.*	Współczynniki wykładnicze dla każdego przejścia w granicach 95% przedziału ufności.
IRP → zgon*	Współczynniki wykładnicze oszacowano przy użyciu danych z badania KEYNOTE-689. Analiza przeżycia została przeprowadzona w subpopulacji pacjentów, którzy doświadczyli IRP jako pierwsze zdarzenie lub po wcześniejszym L/SR. Oddzielne modele wykładnicze dostosowywane do każdego ramienia badania.	Dane na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-689. Polskie tablice trwania życia dla przejść do stanu „zgon”.*	Współczynnik wykładniczy w granicach 95% przedziału ufności. Alternatywne źródło danych: oszacowanie na podstawie udziałów rynkowych terapii pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC i skuteczności tych terapii w odniesieniu do OS.**

EF - stan wolny od zdarzeń; HNSCC - rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja. * Prawdopodobieństwa przejść do stanu „zgon” były ograniczone umieralnością z dowolnej przyczyny, oszacowaną na podstawie polskich tablic trwania życia, biorąc pod uwagę rozkład wieku i płci kohorty w każdym cyklu. ** W tej analizie wykorzystano dodatkowe źródła danych do oszacowania prawdopodobieństw przejść IRP→zgon, w tym wyniki skuteczności z badania III fazy KEYNOTE-048 oraz z metaanalizy porównującej różne terapie pierwszego rzutu w nawrotowym/przerzutowym HNSCC.

7.3.1 Przejścia ze stanu EF do stanu L/SR, IRP lub zgon

Prawdopodobieństwa przejść ze stanu EF oszacowano na podstawie analiz przeżycia w oparciu o indywidualne dane z poziomu pacjenta pochodzące z badania KEYNOTE-689, zgodnie z podejściem wielostanowego modelowania parametrycznego (Williams 2017a, Williams 2017b). Modele parametryczne wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństw specyficznych dla każdego przejścia (tj. EF → L/SR, EF → IRP i EF → zgon) w czasie w grupach PEM+SoC i SoC. W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo każdego z tych przejść (jak również złożone prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia) obliczono jako funkcję wszystkich trzech hazardów.

7.3.1.1 Szacowanie prawdopodobieństw przejść ze stanu EF

Hazard względny dla każdego przejścia w grupach PEM+SoC i SoC oszacowano na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych z obu grup. W celu dopasowania modeli parametrycznych do każdego z trzech przejść między stanami zdrowia, zastosowano standardowe metody analizy przeżycia z jedną modyfikacją w celu uwzględnienia ryzyka wystąpienia konkurencyjnych zdarzeń: analizując czas do każdego zdarzenia, przy czym dwa konkurujące zdarzenia traktowano jako zdarzenia cenzurujące (NICE 2017, Putter 2007).

Przykładowo, aby modelować przejście ze stanu EF do IRP, pacjenci, którzy doświadczyli L/SR lub zgonu przed IRP, byli cenzurowani, a zatem traktowani jako utraceni z obserwacji w czasie wcześniejszego konkurującego zdarzenia. Po zastosowaniu tych dodatkowych kryteriów cenzurowania do danych na poziomie pacjenta dotyczących czasu do zdarzenia dla każdego przejścia, dopasowano krzywą parametryczną przy użyciu [REDACTED]

Przetestowano następujące trzy podejścia:

1. Modele parametryczne dopasowywane osobno do każdego ramienia leczenia w badaniu KEYNOTE-689. Rozważono siedem różnych funkcji parametrycznych do modelowania każdego przejścia ze stanu EF (tj. $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow \text{zgon}$) w każdym ramieniu leczenia, w tym rozkład: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny, gamma i uogólniony gamma.
2. Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu ze stałym w czasie efektem leczenia: prawdopodobieństwa przejść w grupach PEM+SoC i SoC oszacowano na podstawie wspólnie dopasowywanych modeli proporcjonalnego hazardu (tj. wykładniczy, Weibulla lub Gompertza), które uwzględniały stały w czasie wskaźnik binarny równy 1. Modele zakładały zatem stały w czasie HR dla PEM+SoC vs SoC.
3. Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu ze zmiennym w czasie efektem leczenia (przed i po pierwszym roku): prawdopodobieństwa przejść w grupach PEM+SoC i SoC oszacowano na podstawie wspólnie dopasowywanych modeli proporcjonalnego hazardu (tj. wykładniczy, Weibulla lub Gompertza), które wykorzystywały zmienny w czasie HR. Modele uwzględniały stały w czasie wskaźnik binarny równy 1 w ramieniu PEM+SoC i 0 w ramieniu SoC oraz zmienny w czasie wskaźnik binarny równy 1 w ramieniu PEM+SoC w części obserwacji po jednym roku i 0 w pozostałych przypadkach. W ten sposób modele umożliwiały zróżnicowanie efektu leczenia w trakcie i po pierwszym roku od rozpoczęcia terapii adjuwantowej. Umożliwienie zróżnicowania efektu leczenia w pierwszym roku w porównaniu z kolejnymi latami opiera się na zdefiniowanym w protokole maksymalnym czasie trwania leczenia wynoszącym ok. 1 rok.

Oszacowania parametrów związane ze wszystkimi modelami parametrycznymi w ramach podejść nr 1, 2 i 3 przedstawiono w arkuszu Excel.

Jak opisano w rozdz. 7.3.1.2 poniżej, dla obu ramion w modelu prawdopodobieństwo każdego przejścia ze stanu EF obliczono na podstawie trzech funkcji zależnych od rodzaju zdarzenia. Przewidywana krzywa EFS w czasie w każdym ramieniu była w podobny sposób zależna od wszystkich trzech funkcji ryzyka. W związku z tym, aby dokonać selekcji funkcji parametrycznych, w analizie podstawowej uwzględniono 397 (tj. $7 \times 7 \times 7 + 3 \times 3 \times 3 + 3 \times 3 \times 3$) możliwych kombinacji funkcji parametrycznych dla $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow \text{zgon}$ (Tab. 6). Kryteria wyboru funkcji parametrycznych dla analizy podstawowej opisano w rozdz. 7.3.1.3. Jak pokazuje proces selekcji w rozdz. 7.3.1.3, mimo początkowych 397 unikalnych kombinacji rozkładów dla $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow \text{zgon}$, większość z tych kombinacji można łatwo wyeliminować w pierwszych dwóch etapach procesu, w oparciu o jednoznacznie gorsze dopasowanie statystyczne i wizualne w stosunku do innych potencjalnych kombinacji.

Tab. 6. Kombinacje modeli parametrycznych rozważane pod kątem przejść ze stanu EF.

Ogólne podejście	Rozkłady dostosowywane do każdego przejścia:			Liczba potencjalnych kombinacji rozkładów
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → Zgon	
Podejście #1: Modele parametryczne dostosowywane osobno do każdego ramienia leczenia	Wykładniczy Weibulla Gompertza Log-normalny Log-logistyczny Gamma Uogólniony gamma	Wykładniczy Weibulla Gompertza Log-normalny Log-logistyczny Gamma Uogólniony gamma	Wykładniczy Weibulla Gompertza Log-normalny Log-logistyczny Gamma Uogólniony gamma	343 (=7*7*7)
Podejście #2: Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu dostosowywane wspólnie do obu ramion ze stałym w czasie HR	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	27 (=3*3*3)
Podejście #3: Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu dostosowywane wspólnie do obu ramion ze zmiennym w czasie HR - umożliwia osiągnięcie innego efektu leczenia przed i po upływie 1 roku	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	Wykładniczy Weibulla Gompertza	27 (=3*3*3)
Ogółem:				397

EF - stan wolny od zdarzeń; HR - hazard względny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót.

7.3.1.2 Obliczenia prawdopodobieństw przejść

Dla każdego przejścia rozpoczynającego się od stanu EF, prawdopodobieństwa przejść w każdym cyklu zostały obliczone w modelu jako funkcja hazardów dla wszystkich trzech rodzajów zdarzeń. Obliczenia obejmowały następujące kroki:

1. Dla każdego zdarzenia (tj. L/SR, IRP, lub zgon), średnie specyficzne ryzyko w obrębie cyklu od tygodnia (t-1) do t obliczono następująco:

$$\bar{h}_k(t) = H_k(t) - H_k(t-1),$$

gdzie $H_k(\cdot)$ jest skumulowanym hazardem specyficznym dla zdarzenia k (na podstawie funkcji parametrycznej wybranej do modelowania zdarzenia k).

2. Średnie ryzyko jakiegokolwiek zdarzenia w obrębie cyklu od tygodnia (t-1) do t, oznaczone jako $\bar{h}_{DFS}(t)$, obliczono jako sumę średnich specyficznych hazardów dla wszystkich trzech zdarzeń w cyklu. To ryzyko przekonwertowano na prawdopodobieństwo przy użyciu wzoru:

$$1 - e^{-\bar{h}_{DFS}(t)}$$

3. W każdym cyklu względny rozkład każdego zdarzenia k wobec całkowitego hazardu otrzymano następująco:

$$\frac{\bar{h}_k(t)}{\bar{h}_{EFS}(t)}$$

Reprezentuje to prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia typu k , biorąc pod uwagę, że w cyklu wystąpiło zdarzenie (Hinchliffe 2013). Względny udział zdarzenia k został następnie pomnożony przez prawdopodobieństwo jakiegokolwiek zdarzenia w cyklu, aby uzyskać prawdopodobieństwo przejścia odpowiadające zdarzeniu k .

W każdym cyklu prawdopodobieństwo przejścia od stanu EF → zgon było równe maksymalnej wartości szacowanego prawdopodobieństwa w oparciu o modelowanie parametryczne i umieralność w populacji ogólnej, biorąc pod uwagę rozkład wieku i płci kohorty w danym cyklu. Współczynniki umieralności z dowolnej przyczyny według wieku dla mężczyzn i kobiet uzyskano na podstawie polskich tablic trwania życia za 2024 rok (GUS 2025).

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano założenie o wyleczeniu pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowe EFS - dla pacjentów, którzy byli w stanie EF przez ≥ 5 lat od wejścia do modelu, prawdopodobieństwo przejścia ze stanu EF do L/SR i IRP na cykl zredukowano o 95%. Taką samą procentową redukcję ryzyka zastosowano do prawdopodobieństwa przejścia ze stanu EF do zgonu, z zastrzeżeniem, że ryzyko to musi być zawsze co najmniej tak wysokie, jak dla umieralności w populacji ogólnej w każdym cyklu. Podobne założenia dotyczące wyleczenia zostały wykorzystane w wielu wcześniejszych ocenach NICE i CDA-AMC dla wczesnych stadiów nowotworów, w tym NICE TA569, NICE TA632, NICE TA761, NICE TA746, CADTH PC0253.

7.3.1.3 Uwagi dotyczące zasady cenzurowania podczas modelowania przejść ze stanu EF

Zgodnie z protokołem badania klinicznego KEYNOTE-689, pierwotne zasady cenzurowania EFS i OS były następujące:

- dla EFS, pacjenci bez żadnego nawrotu choroby lub zgonu byli cenzurowani w dacie ostatniej oceny choroby;
- dla OS, pacjenci bez zgonu byli cenzurowani w dacie, w której po raz ostatni było wiadomo, że żyli.

Pierwotne zasady cenzurowania w protokole różnią się zatem między EFS i OS, ponieważ data, w której po raz ostatni oceniano chorobę pacjenta była zwykle datą wcześniejszą, niż ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje. Innymi słowy, w przypadku pacjentów, którzy są cenzurowani zarówno w odniesieniu do EFS, jak i OS (tj. bez nawrotu choroby lub zgonu), data cenzurowania w analizie EFS zgodnie z protokołem jest zazwyczaj datą wcześniejszą, niż data cenzurowania w analizie OS. Na dzień odcięcia danych 25 lipca 2024 r., łącznie [REDACTED] pacjentów w populacji całkowitej badania KEYNOTE-689 (ITT) zostało ocenianych w analizie OS, a [REDACTED] z tych pacjentów zostało również ocenianych w analizie EFS Kaplana-Meiera. Wśród tych [REDACTED] pacjentów data ostatniej oceny choroby przypadła średnio [REDACTED] dni przed ostatnią datą, w której było wiadomo, że pacjent żyje.

Jednak podczas dopasowywania prawdopodobieństw przejść ze stanu EF konieczne jest pogodzenie zasad cenzurowania zastosowanych dla EFS i OS, ponieważ te dwa punkty końcowe są strukturalnie powiązane w modelu Markowa: punkt końcowy EFS jest określony

łącznie przez trzy prawdopodobieństwa przejść ze stanu EF (tj. $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow zgon$), podczas gdy punkt końcowy OS jest określony łącznie przez wszystkie prawdopodobieństwa przejść w modelu (tj. $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$, $EF \rightarrow zgon$, $L/SR \rightarrow IRP$, $L/SR \rightarrow zgon$ i $IRP \rightarrow zgon$). W związku z tym, jeśli ■■■ pacjentów bez nawrotu choroby lub zgonu jest cenzurowanych przy ostatniej ocenie choroby podczas dopasowywania prawdopodobieństw przejść dla $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow zgon$, są oni również cenzurowani przy ostatniej ocenie choroby w odniesieniu do OS. Jeśli natomiast tych ■■■ pacjentów zostanie ocenionych w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że żyli, wówczas podczas dopasowywania prawdopodobieństw przejść dla $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow zgon$, są oni również skutecznie cenzurowani w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że żyli w odniesieniu do OS.

W związku z powyższym, rozważano dwie alternatywne zasady cenzurowania (zdefiniowane w Tab. 7 poniżej) w celu oszacowania prawdopodobieństw przejść ze stanu EF. W analizie podstawowej zastosowano regułę cenzurowania nr 1, aby dostosować ją do pierwotnej reguły cenzurowania dla EFS w protokole, ponieważ EFS jest głównym punktem końcowym badania KEYNOTE-689. Następnie przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości przy użyciu reguły cenzurowania nr 2, która z kolei była zgodna z pierwotną regułą cenzurowania OS z protokołu. Jak opisano w Tab. 7, oszacowania prawdopodobieństw przejść dla $L/SR \rightarrow IRP$, $L/SR \rightarrow zgon$ i $IRP \rightarrow zgon$ były identyczne między regułami cenzurowania nr 1 i nr 2. Zgodnie z obiema regułami cenzurowania pacjenci byli cenzurowani w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że żyją podczas dopasowywania prawdopodobieństw przejść ze stanów L/SR i IRP .

Tab. 7. Porównanie dat cenzurowania zastosowanych w oszacowaniu prawdopodobieństw przejść i analizach Kaplana-Meiera z zastosowaniem reguł cenzurowania #1 oraz #2.

Przejście lub punkt końcowy	Analizowana próba	Data rozpoczęcia	Zdarzenie	Reguła cenzurowania #1	Reguła cenzurowania #2
Szacowanie prawdopodobieństw przejść					
$EF \rightarrow L/SR$	Wszyscy pacjenci	Randomizacja	Przejście do L/SR bezpośrednio z EF	Wcześniejsza z dat: IRP^* , $zgon^*$, lub ostatnia ocena choroby	Wcześniejsza z dat: IRP^* , $zgon^*$, lub ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje
$EF \rightarrow IRP$	Wszyscy pacjenci	Randomizacja	Przejście do IRP bezpośrednio z EF	Wcześniejsza z dat: L/SR^* , $zgon^*$, lub ostatnia ocena choroby	Wcześniejsza z dat: L/SR^* , $zgon^*$, lub ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje
$EF \rightarrow zgon$	Wszyscy pacjenci	Randomizacja	Przejście do zgonu bezpośrednio z EF	Wcześniejsza z dat: L/SR^* , IRP^* , lub ostatnia ocena choroby	Wcześniejsza z dat: L/SR^* , IRP^* , lub ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje

Przejsie lub punkt koŃcowy	Analizowana próba	Data rozpoczęcia	Zdarzenie	Reguła cenzurowania #1	Reguła cenzurowania #2
L/SR → IRP	Subpopulacja pacjentów, u których wystąpiło przejście EF-> L/SR	L/SR + 1 dzień	Przejście do IRP po zdarzeniu L/SR	Wcześniejsza z dat: zgon*, lub ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje	Wcześniejsza z dat: zgon* lub ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje
L/SR → zgon	Subpopulacja pacjentów, u których wystąpiło przejście EF-> L/SR	L/SR + 1 dzień	Przejście do zgonu po zdarzeniu L/SR	Wcześniejsza z dat: IRP* lub ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje	Wcześniejsza z dat: IRP* lub ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje
IRP → zgon	Subpopulacja pacjentów, u których wystąpiło przejście EF → IRP lub L/SR → IRP	IRP + 1 dzień	Przejście do zgonu po zdarzeniu IRP	Ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje	Ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje
Analizy Kaplana-Meiera (wykorzystane w walidacji wewnętrznej powyższych prawdopodobieństw przejść)					
EFS	Wszyscy pacjenci	Randomizacja	L/SR, IRP lub zgon (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej)	Ostatnia ocena choroby	Ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje
OS	Wszyscy pacjenci	Randomizacja	Zgon	Ostatnia ocena choroby (wobec pacjentów cenzurowanych w zakresie EFS oraz OS); ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje (wobec pacjentów cenzurowanych w odniesieniu do OS, ale nie EFS)	Ostatnia data, w której było wiadomo, że pacjent żyje

EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; OS - przeżycie całkowite. Komentarz: *Zdarzenia konkurencyjne są traktowane jako zdarzenia cenzurujące podczas analizy przejść między stanami zdrowia ze stanów EF i L/SR, zgodnie z modelowaniem wielostanowym.

Na Ryc. 1 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS odpowiadające zasadzie cenzurowania #1 (analiza podstawowa) i zasadzie cenzurowania #2 (scenariuszowa analiza wrażliwości) w subpopulacji CPS ≥ 1 . Jak wykazano, w obu ramionach leczenia krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS zgodnie z zasadą cenzurowania #1 były niższe, niż odpowiadające im krzywe Kaplana-Meiera w ramach podejścia #2. Jednak inkrementalna różnica w EFS i OS między grupami była podobna w przypadku obu zasad cenzurowania; nie

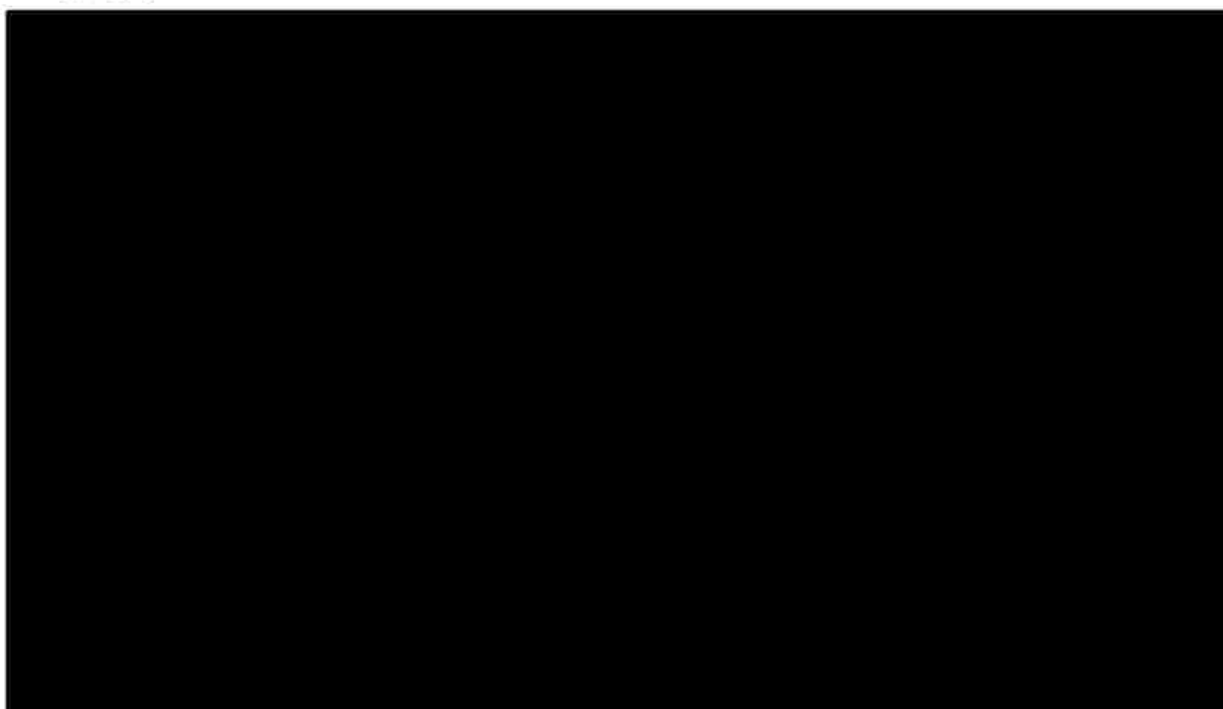
oczekuje się zatem, że wybór zasady cenzurowania będzie miał duży wpływ na inkrementalną efektywność kosztową PEM+SoC vs SoC. Niemniej, aby zapewnić kompleksowy obraz, w modelu kosztów-efektywności zostały uwzględnione obie zasady cenzurowania.

Należy zauważyć, że długie odstępy między zaplanowanymi ocenami obrazowania w badaniu KEYNOTE-689 (co odzwierciedla praktykę kliniczną w miejscowo zaawansowanym HNSCC) prawdopodobnie wyjaśniają dużą średnią różnicę w datach cenzurowania między zasadami cenzurowania #1 i #2: w przypadku ■■■ pacjentów, którzy zostali ocenieni w odniesieniu zarówno do EFS, jak i OS w dniu 25 lipca 2024 r., długa średnia przerwa wynosząca ■■■ dni między ostatnią oceną choroby u pacjentów a ostatnią datą, w której wiadomo, że żyli, odzwierciedla długie odstępy między zaplanowanymi ocenami obrazowania w badaniu KEYNOTE-689, gdzie tomografię komputerową (TK)/rezonans magnetyczny (MRI) zaplanowano na 12 tygodni (± 7 dni) po zakończeniu radioterapii $\pm$ leczenie cisplatyną, a następnie co 3 miesiące (91 ± 7 dni) do końca roku 3; następnie co 6 miesięcy (182 ± 14 dni) do końca roku 5. Częstotliwość zaplanowanych ocen obrazowych w badaniu KEYNOTE-689 jest zgodna z wytycznymi klinicznymi dotyczącymi miejscowo zaawansowanego HNSCC po zabiegu chirurgicznym: na przykład brytyjskie wytyczne multidyscyplinarne (Homer 2024) zalecają wykonanie PET-TK (i MRI u niektórych pacjentów) po roku od leczenia, a kolejne badania obrazowe w przypadku podejrzenia nawrotu.

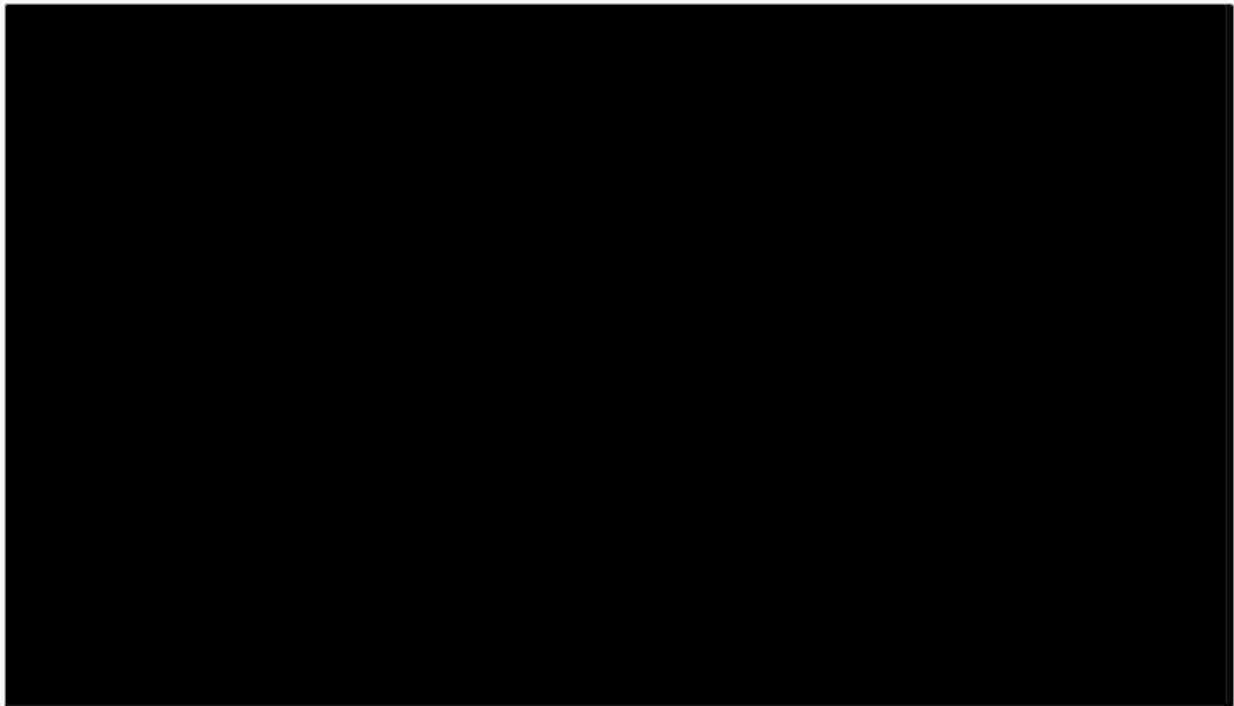
W miarę gromadzenia dodatkowych danych z obserwacji w badaniu KEYNOTE-689, mniej pacjentów będzie cenzurowanych w analizach EFS i OS. Różnica między krzywymi EFS zgodnie z zasadami cenzurowania nr 1 i nr 2 oraz różnica między krzywymi OS zgodnie z regułami cenzurowania nr 1 i nr 2 powinny zatem ulec zmniejszeniu w przyszłych odczytach badania KEYNOTE-689.

Ryc. 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS w badaniu KEYNOTE-689 przy zastosowaniu reguły #1 i #2 (populacja CPS ≥ 1).

a. EFS



b. OS



CPS - łączny wynik pozytywny; EFS - przeżycie wolne od zdarzenia; OS - przeżycie całkowite; PD-L1, ligand receptora programowanej śmierci 1; SOC - leczenie standardowe.

7.3.1.4 Wybór funkcji parametrycznych do analizy podstawowej

Jak odnotowano w dokumencie NICE Decision Support Unit (DSU) Technical Support Document (TSD), ocena dopasowania modelu jest trudniejsza w kontekście modeli wielostanowych, niż modeli przeżycia podzielonego, ponieważ docelowe wyniki (np. odsetki osób doświadczających złożonego punktu końcowego) są określane przez kombinację modeli przeżycia, a nie przez pojedynczy model przeżycia (Dixon 2006, NICE 2017, NICE DSU).

W związku z tym, aby wybrać funkcje parametryczne do analizy podstawowej, rozważano wszystkie 397 możliwych kombinacji funkcji parametrycznych dla $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow zgon$. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumencie NICE DSU, funkcje parametryczne w analizie podstawowej zostały wybrane w taki sposób, że do modelowania każdego przejścia w obu ramionach zastosowano taki sam rozkład. Podejście to służy zapobieganiu sytuacji, w której ekstrapolowana część krzywych EFS podąża zupełnie różnymi trajektoriami między ramionami modelu (NICE DSU).

Funkcje parametryczne do analizy podstawowej wybrano w oparciu o następujące kryteria:

- Wizualna ocena dopasowania vs obserwowane EFS: prognozy wygenerowane przez różne kombinacje funkcji parametrycznych zostały wizualnie zweryfikowane względem obserwowanych danych w każdym ramieniu badania (Williams 2017a). W szczególności, przewidywane vs obserwowane krzywe skumulowanych częstości zostały wykreślone dla każdego z trzech indywidualnych przejść ze stanu EF. Otrzymane prognozy EFS porównano również z obserwowaną krzywą Kaplana-Meiera w każdym ramieniu.
- Dopasowanie na podstawie błędu średniokwadratowego (MSE) vs obserwowane EFS: kryterium informacyjne Akaikego (AIC), statystyka dopasowania powszechnie stosowana w modelach przeżycia podzielonego, nie jest odpowiednią miarą

dopasowania do obserwowanych danych w przypadku modeli ryzyka konkurencyjnego (Williams 2017a). MSE zastosowano zatem jako alternatywny test diagnostyczny do oceny dopasowania przewidywanej krzywej EFS do obserwowanej krzywej Kaplana-Meiera w okresie trwania badania w każdym ramieniu leczenia. W szczególności, MSE obliczono na podstawie średniej kwadratowej różnicy między przewidywanym a obserwowanym EFS w odstępach tygodniowych w okresie badania, z ważeniem według liczby pacjentów zagrożonych w każdym przedziale tygodniowym.

Ponadto, założenie proporcjonalnego hazardu zostało ocenione za pomocą formalnych testów statystycznych w celu oceny potencjalnej przydatności tego podejścia. Mianowicie, dla każdego przejścia użyto funkcji `cox.zph()` w programie R do przetestowania niezależności między czasem a skalowanymi resztami Schoenfelda z modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ze stałym w czasie leczeniem w postaci współzmiennnej. Założenie proporcjonalnego hazardu jest poparte nieistotnym związkiem między resztami a czasem.

- Trafność zewnętrzna/wiarygodność kliniczna modelowanego OS: modelowane OS w ramieniu SoC zostało zewnętrznie zwalidowane za pomocą obserwowanych krzywych Kaplana-Meiera pochodzących z kilku opublikowanych badań kohortowych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacjach chorych z operacyjnym miejscowo zaawansowanym HNSCC, które zostały zidentyfikowane na podstawie ustrukturyzowanego przeglądu literatury. Zewnętrzne ćwiczenia walidacyjne koncentrowały się na zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych, w których raportowano krzywe OS Kaplana-Meiera w okresie >5 lat. Dodatkowe badanie kohortowe z ~5-letnim okresem obserwacji zostało zidentyfikowane jako szczególnie istotne dla populacji badania KEYNOTE-689, zgodnie z opinią klinicystów, którzy uczestniczyli w spotkaniu rady doradczej; badanie to zostało przeprowadzone wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej, którzy byli leczeni w brytyjskim ośrodku onkologicznym radykalną operacją, a następnie radioterapią adjuwantową (chemioterapią) (Oguejiofor 2025).

Ponieważ zewnętrzne źródła danych były niedostępne dla PEM+SoC, kliniczną wiarygodność przewidywanej korzyści w zakresie OS dla tej strategii leczenia okołooperacyjnego (w porównaniu z SoC) oceniono na podstawie obserwowanych krzywych OS Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-689.

Przy użyciu powyższych kryteriów dokonano wyboru podejścia nr 1 do analizy podstawowej (oddzielnie dostosowywane modele) z funkcją [REDACTED] dla EF → L/SR, [REDACTED] dla EF → IRP i [REDACTED] dla EF → zgon. Szczegółowe rozważania podsumowano w Tab. 8 i opisano poniżej. Proces wyboru rozkładu został zaprojektowany tak, aby najpierw wybrać rozkład dla przejścia EF → zgon, co doprowadziło do zmniejszenia liczby potencjalnych kombinacji z 397 do 67. W kolejnych etapach procesu zidentyfikowano najbardziej odpowiednie rozkłady dla przejść EF → L/SR i EF → IRP, w oparciu o dokładną ocenę dopasowania statystycznego i wizualnego w połączeniu z wiarygodnością kliniczną.

Tab. 8. Podsumowanie procesu wyboru rozkładów parametrycznych do analizy podstawowej dla EF → L/SR, EF → IRP, i EF → zgon (populacja CPS ≥1)

Krok	Opis kryterium zastosowanego w każdym kroku	Liczba kombinacji rozkładów spełniających kryteria
0	Wszystkie rozważane kombinacje funkcji parametrycznych Uwzględniono łącznie 397 kombinacji, w tym 343 w ramach podejścia #1 (osobno dopasowywane), 27 w ramach podejścia #2 (wspólnie dopasowywane, stałe w czasie HR) i 27 w ramach podejścia #3 (wspólnie dopasowane, zmienne w czasie HR).	397
1	Wstępna ocena dopasowania statystycznego na podstawie MSE w celu wyboru rozkładu dla przejścia EF→zgon. - W podejściu #1, statystyki MSE dla przewidywanych vs obserwowanych EFS wspierały 49 kombinacji rozkładów z funkcją [REDACTED]. W obu ramionach badania KEYNOTE-689, te 49 kombinacji miało najniższy średni MSE i najniższy minimalny MSE. - W podejściu #2 statystyki MSE wspierały 9 kombinacji rozkładów wykorzystujących funkcję [REDACTED], które w obu ramionach miały najniższy średni MSE i najniższy minimalny MSE. - W podejściu #3 statystyki MSE wskazywały, że 9 kombinacji rozkładów z wykorzystaniem funkcji [REDACTED] zapewnia najlepsze dopasowanie.	67
2	Wizualna ocena dopasowania vs obserwowane skumulowane częstości występowania EF→L/SR i EF→IRP. Wizualna inspekcja przewidywanych vs obserwowanych krzywych skumulowanych dla przejść EF→IRP przemawiała najmocniej na korzyść kombinacji rozkładów wykorzystujących funkcję [REDACTED] (w ramach podejścia #1, #2 i #3), ale również wspierała rozważenie kombinacji, które wykorzystywały rozkład [REDACTED] (w ramach podejścia #1). Wizualna inspekcja przewidywanych vs obserwowanych krzywych skumulowanych dla przejść EF→L/SR potwierdziła wykluczenie kombinacji rozkładów, które wykorzystywały rozkład [REDACTED] (w ramach podejścia #1, #2 i #3). W związku z tym 16 pozostałych kombinacji po tym kroku obejmowało: 12 kombinacji w ramach podejścia #1, które wykorzystują funkcję [REDACTED] dla EF → IRP i które nie wykorzystują funkcji [REDACTED] dla EF → L/SR; 2 kombinacje w ramach podejścia #2, które wykorzystują funkcję [REDACTED] dla EF → IRP i które nie wykorzystują funkcji [REDACTED] dla EF → L/SR oraz 2 kombinacje w ramach podejścia #3, które wykorzystują funkcję [REDACTED] dla EF → IRP i które nie wykorzystują funkcji wykładniczej dla EF → L/SR.	16
3a	Dalsza ocena dopasowania statystycznego na podstawie MSE vs obserwowane EFS Statystyki MSE dla przewidywanego vs obserwowanego EFS były zgodne z wynikami oceny wizualnej, a wszystkie z 16 pozostałych kombinacji	14

Krok	Opis kryterium zastosowanego w każdym kroku	Liczba kombinacji rozkładów spełniających kryteria
	znalazły się w 50% najlepszych kombinacji (spośród 67 kombinacji po kroku 1) w oparciu o dopasowanie i obserwowany EFS. Wykluczono 2 dodatkowe kombinacje w ramach podejścia 2 ze względu na odrzucenie założenia proporcjonalnego hazardu dla EF→L/SR ($p=0,0351$), w oparciu o formalne testy statystyczne.	
3b	MSE miały tendencję do osiągania większych wartości w grupie SoC niż PEM+SoC, co sugeruje, że przy wyborze rozkładów parametrycznych należy nadać priorytet dopasowaniu statystycznemu w ramieniu SoC. W związku z tym, spośród 14 pozostałych kombinacji, dalsze oceny koncentrowały się na 10 kombinacjach, które znalazły się w pierwszej dziesiątce najlepiej dopasowanych (spośród 67 kombinacji po kroku 1) w ramieniu SoC.	10
4	Zewnętrzne walidacje OS w grupie SoC Obserwowane OS różniły się znacznie w badaniach w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z ponad 10-letnim okresem obserwacji, które zostały wykorzystane do zewnętrznej walidacji przewidywanego OS w ramieniu SoC w ramach 10 pozostałych kombinacji rozkładów. Krzywa Kaplana-Meiera dla 5-letniego OS z badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej była porównywalna z krzywą OS w ramieniu SoC badania KEYNOTE-689, co potwierdza możliwość generalizacji populacji badanej. Jednakże, ponieważ maksymalny czas obserwacji w tym badaniu był krótszy niż w badaniu KEYNOTE-689, badanie to nie mogło być wykorzystane jako źródło do długoterminowej ekstrapolacji OS poza dostępny okres badania klinicznego. W związku z powyższym, nie dokonano więcej wykluczeń na tym etapie.	10
5a	Wiarygodność kliniczna przewidywanych EFS i OS dla PEM+SoC Wszystkie 10 pozostałych kombinacji rozkładów dostarczały wiarygodnie zbliżone predykcje inkrementalnych korzyści PFS i OS dla leczenia PEM+SoC vs SoC.	10
5b	Spośród finalnych 10 kombinacji rozkładów, na podstawie dopasowania wizualnego i statystycznego, dla przejścia EF→L/SR preferowana jest funkcja ████████ - piąte miejsce w ramieniu SoC i 16 miejsce w ramieniu PEM+SoC spośród 67 kombinacji po kroku 1 oraz 5 miejsce pod względem najlepszego dopasowania w ramieniu SoC i 36 miejsce pod względem najlepszego dopasowania w ramieniu PEM+SoC spośród pierwotnych 397 kombinacji rozkładów. W analizie podstawowej dla przejść EF→L/SR, EF→IRP i EF→zgon wybrano następujące rozkłady ████████ w ramach podejścia #1.	1

CPS - łączny wynik pozytywny; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; HR - hazard względny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; MSE - błąd średniokwadratowy; OS - przeżycie całkowite.

Proces selekcji opisany poniżej rozpoczęto od 397 potencjalnych kombinacji, w tym 343 w podejściu #1, 27 w podejściu #2 i 27 w podejściu #3.

Krok 1: Wstępna ocena dopasowania statystycznego na podstawie MSE w celu wyboru rozkładu ryzyka dla przejścia EF→zgon w celu przefiltrowania 397 potencjalnych kombinacji rozkładów w podejściu #1, #2 i #3:

- W pierwszej kolejności obliczono MSE dla przewidywanego vs obserwowanego EFS dla każdej z 397 potencjalnych kombinacji rozkładów dla EF → L/SR / EF → IRP / EF → zgon. Szczegółowe wyniki dostępne są w modelu w programie Excel w zakładce "Param Output - Step 1").
- 397 kombinacji podzielono na trzynaście zestawów zdefiniowanych przez Podejście i rozkład EF → zgon (tj. 7 zestawów po 49 kombinacji w podejściu #1, 3 zestawy po 9 kombinacji w podejściu #2 i 3 zestawy po 9 kombinacji w podejściu #3). Średni MSE i minimalny MSE podsumowano dla wszystkich kombinacji rozkładów w każdym zestawie. Wyniki te przedstawiono w Tab. 11.

W podejściu #1 w obu ramionach średnia MSE była najniższa w 49 kombinacjach rozkładów, które wykorzystywały funkcję [REDACTED] dla przejścia EF → zgon. W grupie SoC minimalna wartość MSE była również najniższa dla kombinacji wykorzystujących funkcję [REDACTED] dla EF → zgon w podejściu #1, co oznacza, że najlepsze dopasowanie ze wszystkich 397 kombinacji rozkładów zapewnia wykorzystanie funkcji [REDACTED] dla przejścia EF → zgon w tym ramieniu.

W podejściu #2 statystyki MSE wspierały 9 kombinacji rozkładów wykorzystujących funkcję [REDACTED] dla przejścia EF→zgon, które w obu ramionach miały najniższy średni MSE i najniższy minimalny MSE spośród trzech zestawów po 9 kombinacji.

W podejściu #3 statystyki MSE w dużej mierze wspierały 9 kombinacji rozkładów, które wykorzystywały funkcję [REDACTED] dla przejścia EF → zgon. W grupie SoC średnia i minimalna wartość MSE były najniższe dla kombinacji wykorzystujących funkcję [REDACTED] dla przejścia EF → zgon, jednak te kombinacje rozkładów miały stosunkowo słabe dopasowanie w ramieniu PEM+SoC pod względem minimalnej wartości MSE.

Kolejne kroki poniżej koncentrowały się zatem na 67 kombinacjach rozkładów, które modelowały przejście EF → zgon przy użyciu funkcji [REDACTED] w podejściu #1 lub [REDACTED] w podejściu #2 lub #3.

Krok 2: Wizualna ocena dopasowania: dla każdego z poniższych wyników wygenerowano wykresy w celu porównania krzywych obserwowanych z przewidywanymi krzywymi pochodzącymi z 67 różnych kombinacji funkcji parametrycznych, które pozostały po kroku 1.: skumulowana częstość występowania przejścia EF → L/SR (Ryc. 3), EF → IRP (Ryc. 4) i EF → zgon (Ryc. 5); oraz EFS (Ryc. 6). Na każdym wykresie linie ciągłe są oparte na rozkładach parametrycznych dopasowywanych osobno do każdego ramienia leczenia (tj. podejście nr #1), linie przerywane są oparte na modelach parametrycznych proporcjonalnego hazardu dopasowywanych wspólnie do obu ramion ze stałym w czasie HR (tj. podejście nr #2), a linie kropkowane są oparte na modelach parametrycznych proporcjonalnego hazardu dopasowanych wspólnie do obu ramion ze zmiennym w czasie HR (tj. podejście nr #3).

Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny wizualnej dopasowania między przewidywanymi vs obserwowanymi przejściami EF → L/SR, EF → IRP, EF → zgon oraz krzywą EFS.

Rycina	Interpretacja
Ryc. 3	W obu ramionach większość kombinacji rozkładów dała dobre wizualne dopasowanie do obserwowanej skumulowanej częstości występowania przejść EF→L/SR, z wyjątkiem kombinacji rozkładów, które wykorzystywały rozkład [REDACTED] (podejście #1, #2, #3).
Ryc. 4	W obu ramionach, kombinacje rozkładów, które wykorzystywały funkcję [REDACTED] (podejściu #1, #2, #3) dla przejść EF→IRP miały tendencję do uzyskiwania najbliższego wizualnego dopasowania do obserwowanej skumulowanej częstości występowania przejść EF→IRP. Kombinacje wykorzystujące rozkład [REDACTED] (podejście #1) dla EF→IRP również dawały dobre dopasowanie wizualne.
Ryc. 5	W okresie badania wizualne dopasowanie do obserwowanej skumulowanej częstości występowania przejść EF → zgon było w dużej mierze nierozróżnialne między różnymi kombinacjami rozkładów parametrycznych. Większa rozbieżność między różnymi kombinacjami rozkładów w perspektywie długoterminowej wynika z interakcji między konkurującymi ryzykami a śmiertelnością w populacji ogólnej: w przypadku kombinacji rozkładów, które dają niskie ryzyko przejść EF → L/SR i EF → IRP, szacuje się, że więcej pacjentów umiera bezpośrednio z powodu EF (a nie z powodu L/SR lub IRP), gdy pacjenci osiągną wiek, w którym śmiertelność jest wysoka.
Ryc. 6	Kombinacje funkcji parametrycznych wykorzystujących funkcje [REDACTED] dla EF → IRP generalnie dawały najlepsze wizualne dopasowanie do obserwowanych krzywych EFS Kapłana-Meiera w obu ramionach.

EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; HR - hazard względny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; MSE - błąd średniokwadratowy; OS - przeżycie całkowite.

W oparciu o powyższe ustalenia, ocena wizualna przemawiała na korzyść następujących kombinacji funkcji parametrycznych:

- podejście #1: 12 kombinacji wykorzystujących funkcję [REDACTED] dla EF → IRP i nie wykorzystujących funkcji [REDACTED] dla EF → L/SR;
- podejście #2: 2 kombinacje wykorzystujące funkcje [REDACTED] dla EF → IRP i nie wykorzystujące funkcji [REDACTED] dla EF → L/SR;
- podejście #3: 2 kombinacje wykorzystujące funkcje [REDACTED] dla EF → IRP i nie wykorzystujące funkcji [REDACTED] dla EF → L/SR.

W związku z powyższym ocena wizualna doprowadziła do wykluczenia wszystkich z wyjątkiem 16 kombinacji rozkładów parametrycznych w ramach podejść 1-3. Ostatecznie wybrane rozkłady do analizy podstawowej (tj. [REDACTED] dla EF → L/SR, [REDACTED] dla EF → IRP i [REDACTED] dla EF → zgon w podejściu #1). Na Ryc. 7 przedstawiono ściśle wizualne dopasowania przewidywanych i obserwowanych skumulowanych częstości występowania wszystkich trzech rodzajów przejść ze stanu EF. Na Ryc. 8 przedstawiono ściśle dopasowanie przewidywanych i obserwowanych EFS i OS w każdym ramieniu.

Krok 3: Statystyki dopasowania: W Tab. 12 i Tab. 13 wymieniono 67 rozważanych kombinacji funkcji parametrycznych, które zastosowano do modelowania EF → zgon przy użyciu funkcji [REDACTED] w podejściu #1 lub [REDACTED] w podejściu #2 lub #3. Dla każdej z tych kombinacji przedstawiono rankingi dopasowania statystycznego pod względem MSE i długoterminowych prognoz EFS i OS w każdym ramieniu modelu. Zgodnie z wnioskami z oceny wizualnej, wszystkie z 16 kombinacji pozostałych po kroku 2 znalazły się w górnych 50% najlepiej dopasowanych kombinacji (z 67 kombinacji) w obu ramionach na podstawie MSE dla przewidywanego vs obserwowanego EFS.

Na podstawie testów statystycznych nie można było odrzucić założenia proporcjonalności hazardu dla przejść EF→IRP lub EF→zgon, ale odrzucono je dla EF→L/SR ($p=0,0351$). Wykresy reszt Schoenfelda (pokazane na Ryc. 9) nie były poziome i sugerowały potencjalne naruszenie założenia proporcjonalności hazardu. W związku z tym 2 kombinacje funkcji parametrycznych w podejściu #2 zostały wykluczone z dalszych rozważań.

Wartości MSE były ogólnie wyższe w ramieniu SoC niż w ramieniu PEM+SoC, co sugeruje, że przy wyborze rozkładów do analizy podstawowej należy nadać priorytet dopasowaniu statystycznemu w grupie SoC. Późniejsze oceny trafności zewnętrznej i wiarygodności klinicznej (opisane poniżej) koncentrowały się zatem przede wszystkim na 10 z pozostałych 14 kombinacji, które znalazły się w pierwszej dziesiątce najlepiej dopasowanych kombinacji (spośród 67 kombinacji, które pozostały po kroku 1) w ramieniu SoC.

Krok 3 zaprezentowano w Tab. 12.

Krok 4: Zewnętrzne walidacje modelowanego OS dla SoC: Przewidywane OS w ramieniu SoC zwalidowano względem danych OS pochodzących z czterech opublikowanych badań kohortowych przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z resekcyjnym miejscowo zaawansowanym HNSCC (Chen 2023, Burbure 2021, Leeman 2017, Oguejiofor 2025). Na Ryc. 10 wizualnie zilustrowano zewnętrzną walidację przewidywanego OS w 67 kombinacjach rozkładów, które pozostały po kroku 1. (Ryc. 10a), w 10 potencjalnych kombinacjach, które pozostały po kroku 3 (Ryc. 10b) oraz w ostatecznie wybranej analizie podstawowej (Ryc. 10c).

W trzech opublikowanych badaniach obserwacyjnych (Leeman 2017; Burbure 2021; Chen 2023) raportowano OS w horyzoncie -10+ lat obserwacji. Zarówno obserwowana krzywa OS dla ramienia SoC w badaniu KEYNOTE-689, jak i przewidywane krzywe OS dla SoC w ramach 10 ostatecznych kombinacji rozkładów mieściły się między najwyższą a najniższą krzywą OS Kaplana-Meiera pochodzącą z trzech badań zewnętrznych, które miały -10+ lat obserwacji.

W czwartym badaniu (Oguejiofor 2025) przedstawiono dane dotyczące około 5-letniego OS wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej, którzy byli leczeni w brytyjskim ośrodku onkologicznym radykalnym zabiegiem chirurgicznym, a następnie adjuwantową (chemio)-radioterapią. Krzywa OS Kaplana-Meiera z tego badania była porównywalna z krzywą OS Kaplana-Meiera z ramienia SoC badania KEYNOTE-689, co potwierdza możliwość uogólnienia badania KEYNOTE-689. Ponieważ jednak maksymalny czas obserwacji w badaniu Oguejiofor 2025 wynosił tylko 5 lat, badania tego nie można było wykorzystać do ekstrapolacji OS w okresie wykraczającym poza dostępny okres badania. W związku z tym nie dokonano dalszych wykluczeń w oparciu o zewnętrzne walidacje OS.

Krok 5: Wiarygodność kliniczna przewidywanych EFS i OS dla PEM+SoC: w Tab. 10 podsumowano inkrementalne wyniki EFS i OS dla PEM+SoC vs SoC w ramach 10 ostatecznych kombinacji rozkładów parametrycznych. Jak pokazano, wszystkie z 10 kombinacji dały dość bliskie przewidywania obserwowanych inkrementalnych korzyści EFS i OS w dostępnym okresie badania. W 10-letnim horyzoncie czasowym, w 9 z 10 końcowych kombinacji oszacowano inkrementalne korzyści EFS i OS wynoszące [REDACTED], natomiast w 8 z 10 końcowych kombinacji - [REDACTED]. Kombinacja rozkład [REDACTED] w podejściu #1 dała odstające oszacowania inkrementalnych korzyści EFS i OS [REDACTED] w stosunku do innych kombinacji rozkładów, ta kombinacja została jednak zachowana do dalszego rozważenia w scenariuszowej analizie wrażliwości, aby reprezentować dolną granicę inkrementalnej skuteczności.

Ostatecznie wybrana kombinacja rozkładów do analizy podstawowej (tj. [REDACTED] dla EF → L/SR, [REDACTED] dla EF → IRP i [REDACTED] dla EF → zgon w podejściu #1) była jedną z najbardziej konserwatywnych spośród 10 kombinacji, przewidując inkrementalne korzyści EFS i OS wynoszące odpowiednio [REDACTED] po 10 latach.

Tab. 10. Inkrementalne korzyści EFS i OS w grupie PEM+SoC vs SOC w przypadku 10 rozważanych kombinacji rozkładów (populacja CPS ≥1).

Podejście # / EF → L/SR / EF → IRP / EF → Zgon	EFS, PEM+SoC vs SoC, p.p.						OS, PEM+SoC vs SoC, p.p.					
	1 r.	2 l.	3 l.	4 l.	4,5 l.	10 l.	1 r.	2 l.	3 l.	4 l.	4,5 l.	10 l.
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Podejście # / EF → L/SR / EF → IRP / EF → Zgon	EFS, PEM+SoC vs SoC, p.p.						OS, PEM+SoC vs SoC, p.p.					
	1 r.	2 l.	3 l.	4 l.	4,5 l.	10 l.	1 r.	2 l.	3 l.	4 l.	4,5 l.	10 l.

CPS - łączny wynik pozytywny; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; OS - przeżycie całkowite; * Obserwowana różnica w OS jest obliczana na podstawie krzywych OS Kaplana-Meiera zgodnie z podstawową zasadą cenzurowania dla EFS (która cenzuruje pacjentów w dniu ich ostatniej oceny choroby, jeśli do tego dnia nie wystąpiło u nich zdarzenie).

Wybrane rozkłady parametryczne do analizy podstawowej: W oparciu o dowody opisane powyżej, jedna z 10 ostatecznych kombinacji rozkładów została wybrana do analizy podstawowej, a pozostałe 9 zostało uwzględnionych w scenariuszowej analizie wrażliwości. Kombinacja rozkład [REDACTED] w podejściu #1 została wybrana do analizy podstawowej na podstawie dopasowania zarówno wizualnego, jak i statystycznego: rozkład [REDACTED] był preferowany dla EF → IRP na podstawie oceny wizualnej, a [REDACTED] w ramach podejścia #1 miał najlepszą pozycję w rankingu MSE w ramieniu SoC wśród kombinacji rozkładów, które wykorzystywały rozkład [REDACTED] dla EF → IRP. Chociaż trzy z pozostałych kombinacji miały nieznacznie lepsze wyniki MSE w ramieniu SoC (wskazujące na lepsze dopasowanie statystyczne między przewidywanym a obserwowanym EFS), kombinacje te dały gorsze dopasowanie wizualne dla przejścia EF → IRP w ramieniu SoC. Spośród 67 potencjalnych kombinacji, które pozostały po kroku 1, ta kombinacja była 5. najlepiej dopasowaną w ramieniu SoC i 16. najlepiej dopasowaną w ramieniu PEM+SoC (spośród wszystkich pierwotnych 397 rozważanych kombinacji, ta kombinacja była 5. najlepiej dopasowaną w ramieniu SoC i 36. najlepiej dopasowaną w ramieniu PEM+SoC).

Na Ryc. 11 przedstawiono projekcje EFS i OS dla analizy podstawowej w modelowanym horyzoncie czasowym. Przewidywany EFS zależy tylko od prawdopodobieństwa przejścia ze stanu EF, podczas gdy przewidywany OS jest funkcją wszystkich prawdopodobieństw przejść w modelu.

Tab. 11. Podsumowanie dopasowania statystycznego różnych rozkładów dla przejścia EF → zgon (populacja CPS ≥1).

Rozkład dla EF → zgon	Kombinacje rozkładów dla EF → L/SR i EF → IRP	Średnie MSE obserwowane EFS vs		Minimalne MSE obserwowane EFS vs		Ranga na podstawie średniego MSE		Ranga na podstawie minimalnego MSE	
		PEM+SoC	SoC	PEM+SoC	SoC	PEM+SoC	SoC	PEM+SoC	SoC

CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; MSE - błąd średniokwadratowy; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

Tab. 12. Porównanie funkcji parametrycznych zastosowanych do modelowania EFS w ramieniu PEM+SoC (populacja CPS ≥ 1): dopasowanie z obserwowanymi danymi i długoterminowymi ekstrapolacjami.

Podejście #1: Modele parametryczne dopasowywane osobno do każdego ramienia leczenia: PEM+SoC.

Ranga MSE	wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
		EF $\rightarrow$ L/SR	EF $\rightarrow$ IRP	EF $\rightarrow$ zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
I																	
II																	
III																	
IV																	
V																	
VI																	
VII																	
VIII																	
IX																	

Ranga MSE	wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
		EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ranga MSE	wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
		EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■		██████	██████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		██████	██████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		██████	██████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		████	██████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		██████	████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		████	██████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		██████	████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		██████	██████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		████	██████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		██████	████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		████	██████	██████	██████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ranga MSE	wg	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
		EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ranga MSE	wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
		EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; MSE - błąd średniokwadratowy; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

Podejście #2: Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu dopasowywane wspólnie dla obu grup z efektem leczenia stałym w czasie: PEM+SoC.

Ranga MSE	wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
		EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
I																
I																
I																
I																
I																
I																
I																
I																

CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; MSE - błąd średniokwadratowy; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

Podejście #3: Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu dopasowywane wspólnie dla obu grup ze zmiennym w czasie efektem leczenia: PEM+SoC.

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
I																
I																
I																

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
I																
I																
I																
I																
I																
II																

CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; MSE - błąd średniokwadratowy; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

Tab. 13. Porównanie różnych funkcji parametrycznych wykorzystanych do modelowania EFS w ramieniu SoC (populacja CPS ≥1): dopasowanie z obserwowanymi danymi i długoterminowymi ekstrapolacjami.

Podejście #1: Modele parametryczne dostosowywane osobno do każdego ramienia leczenia: SoC.

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
I																
I																
I																

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; MSE - błąd średniokwadratowy; SoC - leczenie standardowe.

Podejście #2: Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu dopasowywane wspólnie do obu grup ze stałym w czasie efektem leczenia: SoC.

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Ranga wg MSE	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; MSE - błąd średniokwadratowy; SoC - leczenie standardowe.

Podejście #3: Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu dopasowywane wspólnie dla obu grup ze zmiennym w czasie efektem leczenia: SoC.

Ranga wg MSE (spośród 67 kombinacji w ramach podejść 1-3)	Funkcje parametryczne			MSE vs obserwowane EFS	Przewidywane EFS (%)						Przewidywane OS (%)					
	EF → L/SR	EF → IRP	EF → zgon		4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.	4 l.	5 l.	7 l.	10 l.	20 l.	30 l.
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; MSE - błąd średniokwadratowy; SoC - leczenie standardowe.

Ryc. 3. Przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść EF -> L/SR w każdym ramieniu badania KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).



CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót.

Ryc. 4. Przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść EF -> IRP w każdym ramieniu badania KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).



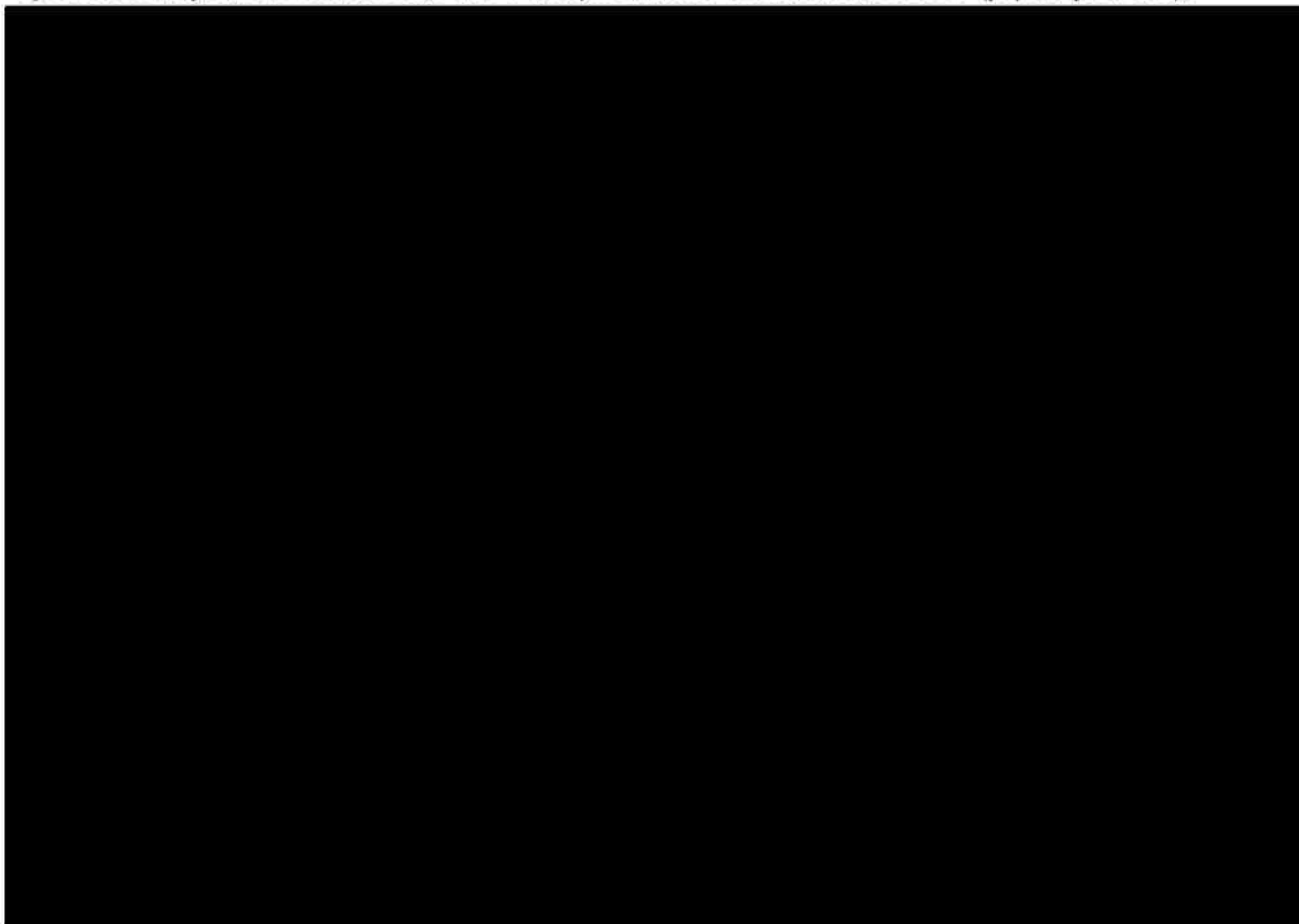
CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót.

Ryc. 5. Przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść EF -> zgon w każdym ramieniu badania KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).



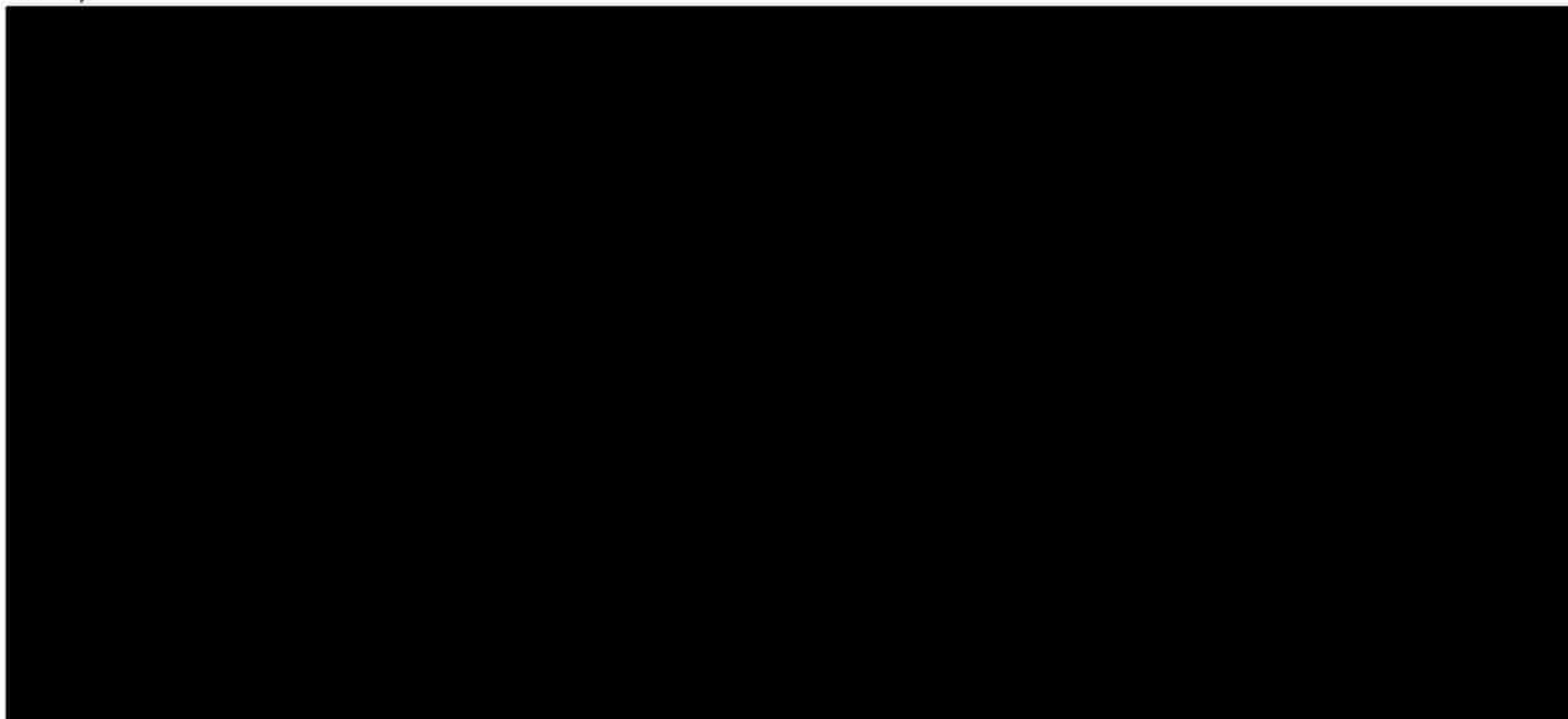
CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót.

Ryc. 6. Przewidywane vs obserwowane EFS w każdym ramieniu badania KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).



CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót.

Ryc. 7. Walidacje wewnętrzne: przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść ze stanu EF w ramach analizy podstawowej (populacja CPS ≥ 1).



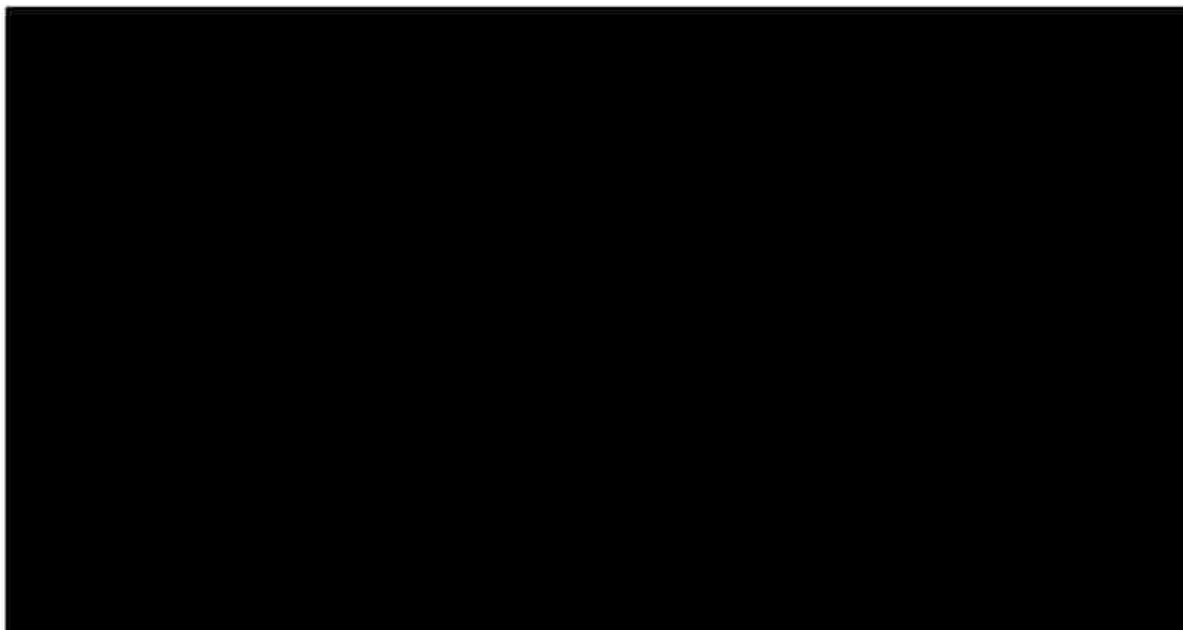
CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; SOC - leczenie standardowe.

Ryc. 8. Walidacje wewnętrzne: przewidywane vs obserwowane EFS i OS w ramach analizy podstawowej (populacja CPS ≥ 1).

a. EFS

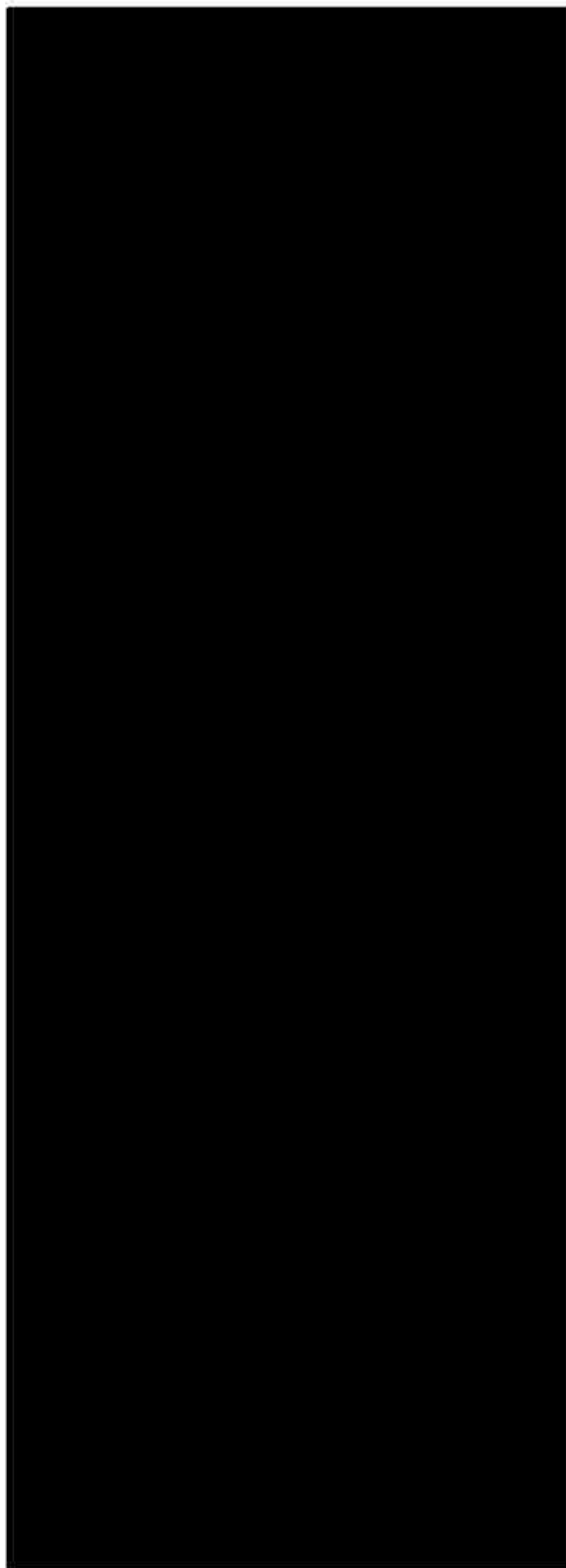


b. OS



CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; OS - przeżycie całkowite; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

Ryc. 9. Wykresy reszt Schoenfelda (populacja CPS ≥ 1).



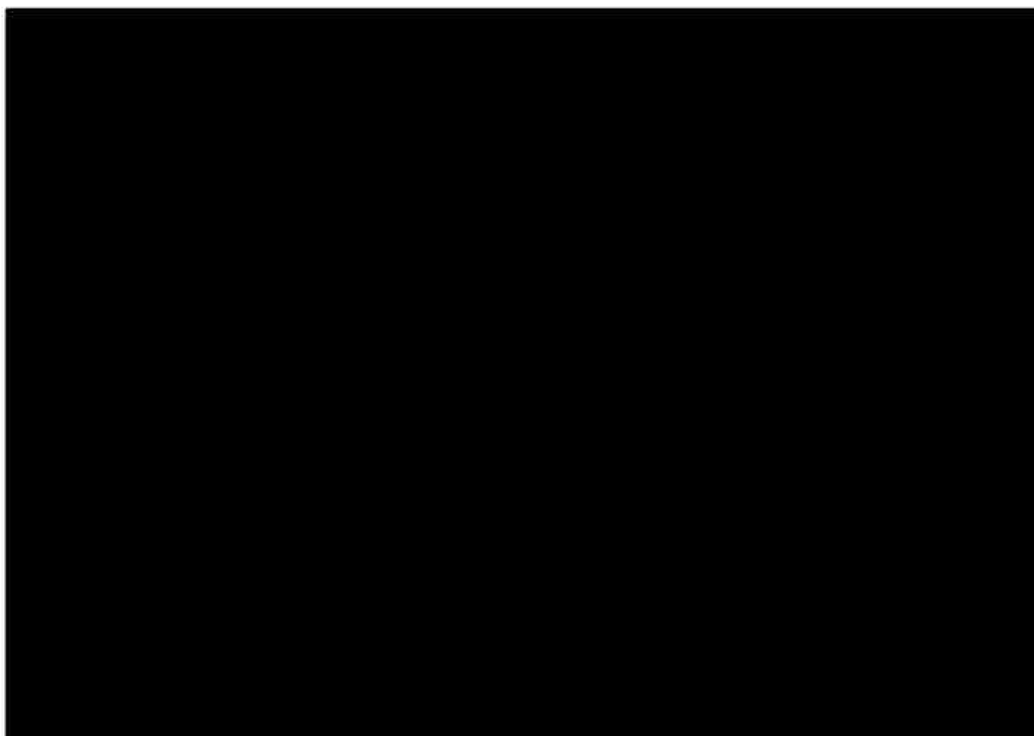
EF - stan wolny od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót.

Ryc. 10. Zewnętrzna walidacja przewidywanych OS w ramieniu SoC vs obserwowane OS w opublikowanych, obserwacyjnych badaniach kohortowych (populacja CPS ≥ 1).

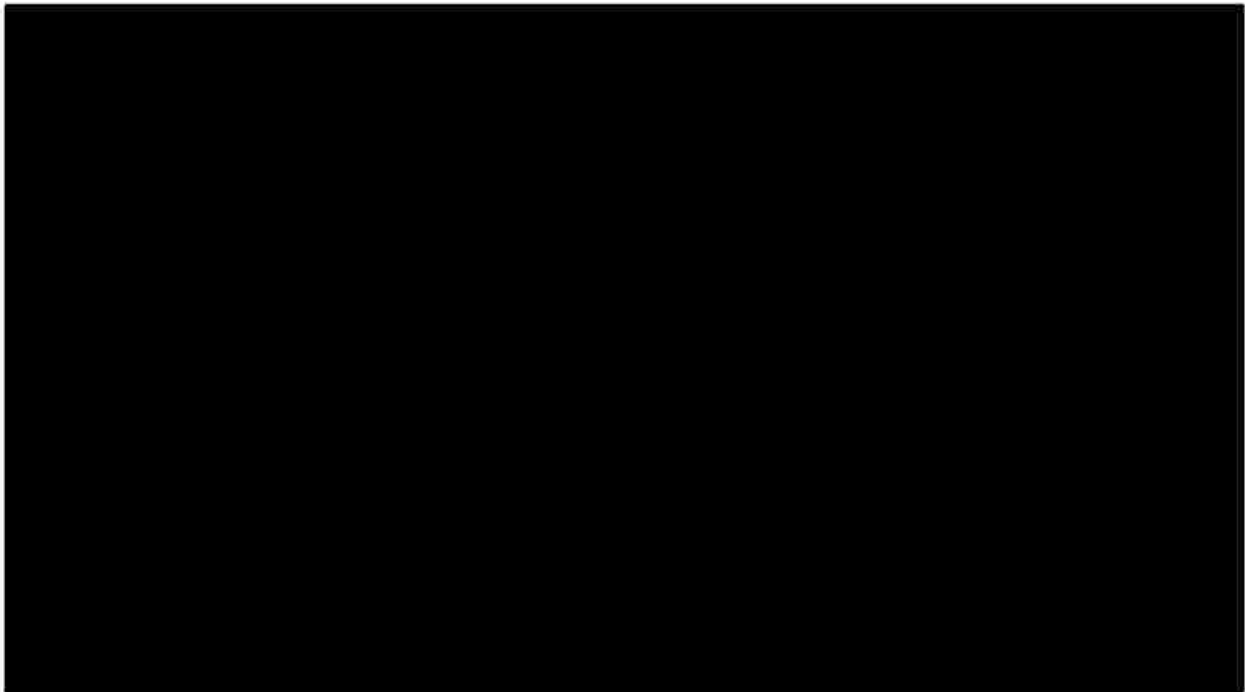
a. Kombinacje wszystkich 67 rozkładów.



b. Po ograniczeniu do 10 ostatecznych kombinacji rozkładów.



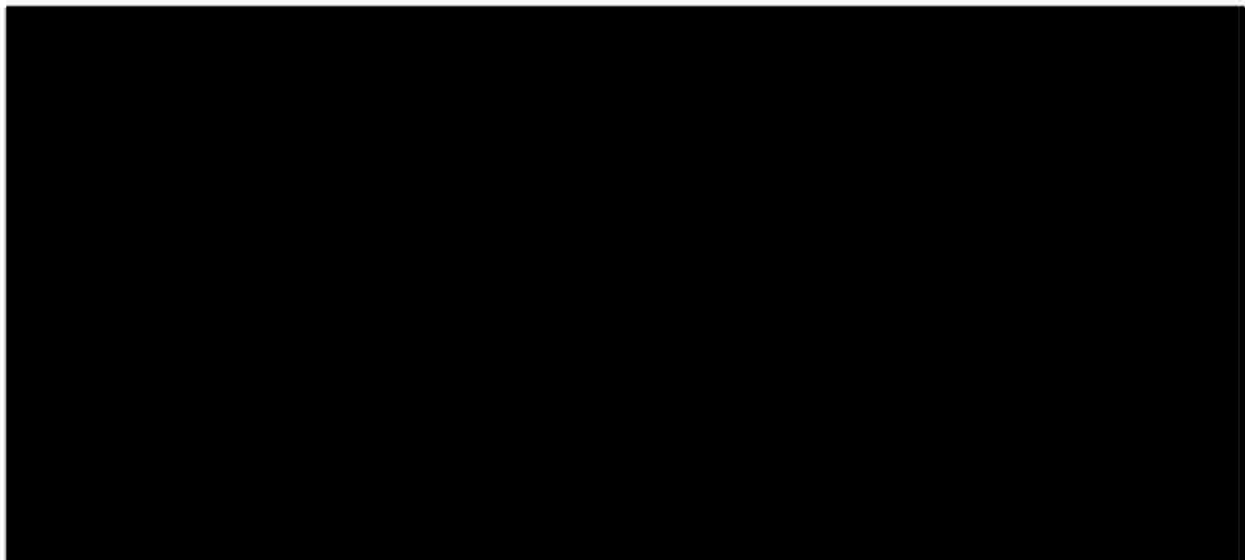
c. Po ograniczeniu do kombinacji rozkładów do analizy podstawowej.



CPS - łączny wynik pozytywny; EF - stan wolny od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; OS - przeżycie całkowite; SoC - leczenie standardowe. [REDACTED]

Ryc. 11. EFS i OS w analizie podstawowej dla modelowanego horyzontu czasowego (populacja CPS ≥ 1).

a. EFS (analiza podstawowa)



b. OS

CPS - łączny wynik pozytywny; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; OS - przeżycie całkowite.

7.3.1.5 Scenariusz z zastosowaniem alternatywnej zasady cenzurowania do modelowania przejść ze stanu EF

W przypadku scenariuszowej analizy wrażliwości wykorzystującej zasadę cenzurowania nr 2 (zgodnie z definicją w rozdz. 7.3.1.3), rozkłady parametryczne ponownie dopasowywano do przejść EF → L/SR, EF → IRP i EF → zgon. Następnie wybrano domyślną kombinację rozkładów parametrycznych dla EF → L/SR, EF → IRP i EF → zgon zgodnie z zasadą cenzurowania nr 2, postępując zgodnie z procesem, który opisano w rozdz. 7.3.1.4.

W Tab. 14 poniżej podsumowano proces wyboru domyślnych rozkładów w ramach zasady cenzurowania nr 2. W oparciu o ten proces selekcji, 9 kombinacji rozkładów parametrycznych zostało przetestowanych w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości, przy czym jedna z tych kombinacji została zidentyfikowana jako najbardziej wiarygodna (rozkład dla EF → L/SR, rozkład dla EF → IRP i rozkład dla EF → zgon, podobnie jak w ramach podejścia nr 1). Na Ryc. 9 przedstawiono przewidywaną krzywą EFS i OS dla tej kombinacji rozkładów parametrycznych wraz z obserwowanymi krzywymi EFS i OS Kaplana-Meiera w oparciu o zasadę cenzurowania nr 2.

Tab. 14. Scenariuszowa analiza wrażliwości z zastosowaniem zasady cenzurowania #2: podsumowanie procesu selekcji domyślnych rozkładów parametrycznych dla przejść EF → L/SR, EF → IRP, i EF → zgon (populacja CPS ≥1).

Krok #	Opis kryterium stosowanego na każdym etapie	# kombinacji rozkładów spełniających kryteria
0	Wszystkie rozważane kombinacje funkcji parametrycznych Uwzględniono łącznie 397 kombinacji, w tym 343 w ramach podejścia #1 (dopasowywane osobno), 27 w ramach podejścia #2 (dopasowane wspólnie, stałe w czasie HR) i 27 w ramach podejścia #3 (dopasowane wspólnie, zmienne w czasie HR).	397

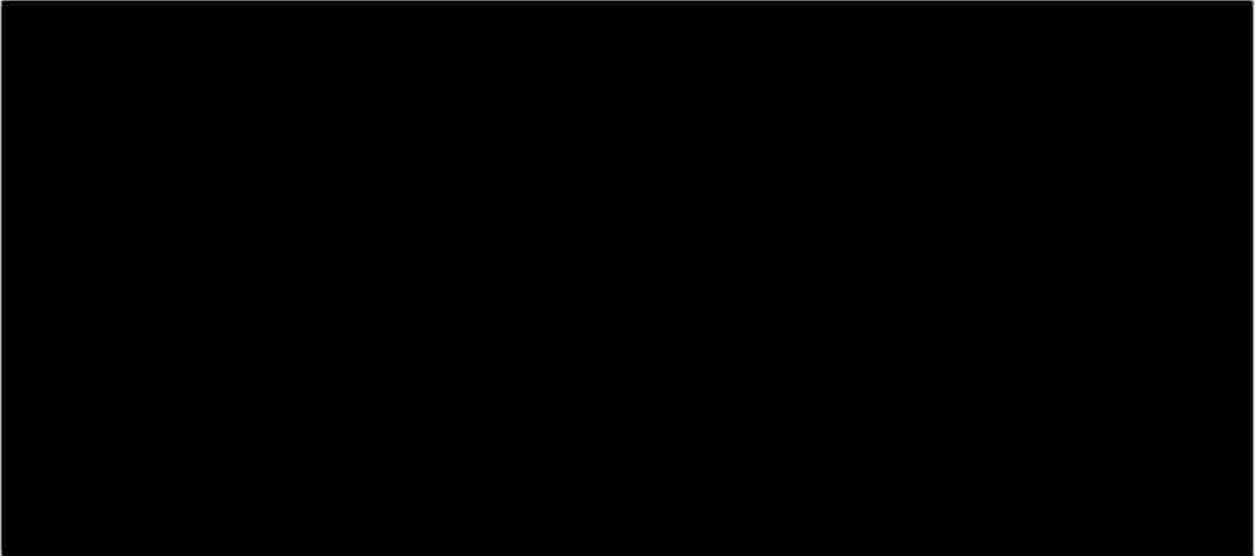
Krok #	Opis kryterium stosowanego na każdym etapie	# kombinacji rozkładów spełniających kryteria
1	Wstępna ocena dopasowania statystycznego na podstawie MSE w celu wybrania rozkładu dla przejścia EF→zgon. - W podejściu #1 statystyki MSE dla przewidywanego vs obserwowanego EFS wspierały 49 kombinacji rozkładów, które wykorzystywały funkcję [REDACTED]. W obu ramionach badania KEYNOTE-689 te 49 kombinacji miało najniższy średni MSE i najniższy minimalny MSE. - W podejściu #2 statystyki MSE wspierały 9 kombinacji rozkładów wykorzystujących funkcję [REDACTED], które w obu ramionach miały najniższy średni MSE i najniższy minimalny MSE. - W podejściu #3 statystyki MSE wspierały 9 kombinacji rozkładów wykorzystujących funkcję [REDACTED], które w obu ramionach miały najniższy średni MSE i najniższy minimalny MSE.	67
2	Wizualna ocena dopasowywania vs obserwowane skumulowane częstości przejść EF→L/SR i EF→IRP. Wizualna ocena przewidywanych vs obserwowanych krzywych skumulowanych dla przejść EF→IRP przemawiała najbardziej na korzyść kombinacji rozkładów wykorzystujących funkcję [REDACTED] (w ramach podejść #1, #2, #3), ale również wspierała rozważenie kombinacji wykorzystujących funkcję [REDACTED] (w ramach podejścia #1). Wizualna ocena przewidywanych vs obserwowanych skumulowanych krzywe dla przejść EF→L/SR potwierdziła wykluczenie kombinacji rozkładów, które wykorzystywały funkcję [REDACTED] (w ramach podejścia #1, #2, #3). W związku z powyższym, 16 pozostałych kombinacji po tym kroku obejmowało: 12 kombinacji w ramach podejścia #1, które wykorzystują rozkład [REDACTED] dla EF → IRP i które nie wykorzystują rozkładu [REDACTED] dla EF → L/SR; 2 kombinacje w ramach podejścia #2, które wykorzystują rozkład [REDACTED] dla EF → IRP i które nie wykorzystują rozkładu [REDACTED] dla EF → L/SR; oraz 2 kombinacje w ramach podejścia #3, które wykorzystują rozkład [REDACTED] dla EF → IRP i które nie wykorzystują rozkładu [REDACTED] dla EF → L/SR.	16
3a	Dalsza ocena dopasowania statystycznego na podstawie MSE vs obserwowany EFS Statystyki MSE dla przewidywanego i obserwowanego EFS są zgodne z wynikami oceny wizualnej, a wszystkie z 16 pozostałych kombinacji znajdują się w 50% najlepszych kombinacji (spośród 67 kombinacji pozostałych po kroku 1) w oparciu o dopasowanie i obserwowany EFS. Wykluczono 2 dodatkowe kombinacje w ramach podejścia #2 z powodu odrzucenia założenia proporcjonalnego hazardu dla EF→L/SR ($p=0,0350$), w oparciu o formalne testy statystyczne.	14
3b	MSE miały tendencję do osiągania większych wartości w ramieniu SoC niż PEM+SoC, co sugeruje, że przy wyborze rozkładów parametrycznych należy priorytetyzować dopasowanie statystyczne w ramieniu SoC. W związku z tym, spośród 14 pozostałych kombinacji, dalsze oceny koncentrowały się na 8 kombinacjach, które znalazły się w pierwszej dziesiątce	8

Krok #	Opis kryterium stosowanego na każdym etapie	# kombinacji rozkładów spełniających kryteria
	najlepiej dopasowanych (spośród 67 kombinacji po kroku 1) w ramieniu SoC. (Uwaga: 2 z 10 najlepiej dopasowywanych kombinacji w ramieniu SOC zostały wykluczone na wcześniejszym etapie; w związku z tym po kroku 3b pozostało 8 kombinacji).	
4	Walidacje zewnętrzne OS w grupie SoC Obserwowane OS różniły się znacznie w badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej z ponad 10-letnim okresem obserwacji, wykorzystanych do zewnętrznej walidacji przewidywanego OS w ramieniu SoC w ramach 8 ostatecznych kombinacji rozkładów. Krzywa Kaplana-Meiera dla 5-letniego OS z badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej była porównywalna z krzywą OS w ramieniu SoC badania KEYNOTE-689, co potwierdza możliwość generalizacji populacji badanej. Jednakże, ponieważ maksymalny czas obserwacji w tym badaniu był krótszy niż w badaniu KEYNOTE-689, badanie to nie mogło być wykorzystane jako źródło danych do długoterminowej ekstrapolacji OS poza dostępny okres badania. W związku z powyższym, nie dokonano innych wykluczeń na tym etapie.	8
5a	Kliniczna wiarygodność przewidywanych EFS i OS w grupie PEM+SoC W dostępnym okresie badania wszystkie 8 ostatecznych kombinacji rozkładów zapewniło dość zbliżone przewidywania inkrementalnych korzyści EFS i OS w grupie PEM+SoC vs SoC.	8
5b	Spośród finalnych 8 kombinacji rozkładów, na podstawie dopasowania wizualnego i statystycznego, dla przejścia EF→L/SR preferowana jest funkcja [REDACTED] (1. miejsce w ramieniu SoC i 5. miejsce w ramieniu PEM+SoC spośród 67 kombinacji po kroku 1). Spośród pierwotnych 397 kombinacji rozkładów, ta kombinacja zajęła 1. miejsce pod względem najlepszego dopasowania w ramieniu SoC i 6. miejsce pod względem najlepszego dopasowania w ramieniu PEM+SoC. Pozostałe 7 kombinacji zgodnie z zasadą cenzurowania #2 zostało przetestowanych jako dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości. Preferowana kombinacja rozkładów zgodnie z zasadą cenzurowania #2 (dla EF→L/SR / EF→IRP / EF→zgon) to [REDACTED] Inne kombinacje zgodnie z zasadą cenzurowania #2: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	1

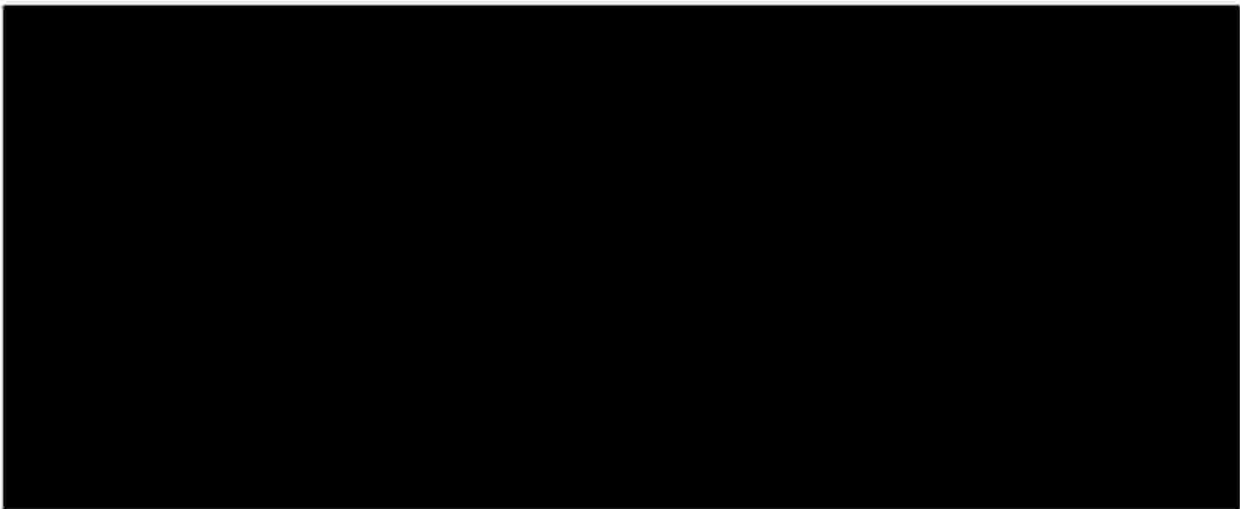
CPS - łączny wynik pozytywny; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; HR - hazard względny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; MSE - błąd średniokwadratowy; OS - przeżycie całkowite.

Ryc. 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS w badaniu KEYNOTE-689 w przypadku zasady cenzurowania #2 (populacja CPS ≥ 1).

a.EFS



b.OS

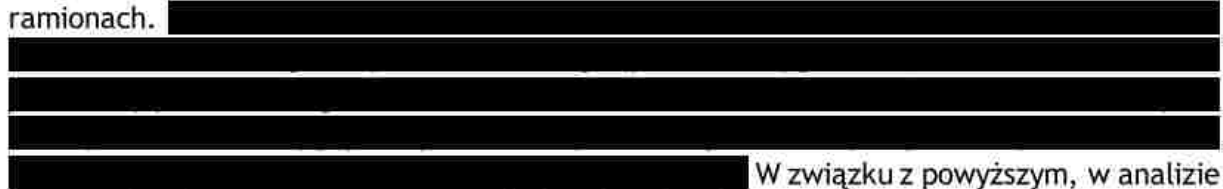


CPS - łączny wynik pozytywny; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń; OS - przeżycie całkowite; SoC - leczenie standardowe. Komentarz: Na powyższym rysunku obserwowane krzywe EFS i OS Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-689 są oparte na regule cenzurowania nr 2 (która cenzuruje pacjentów w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że żyli).

7.3.1.6 Zanikanie efektu leczenia

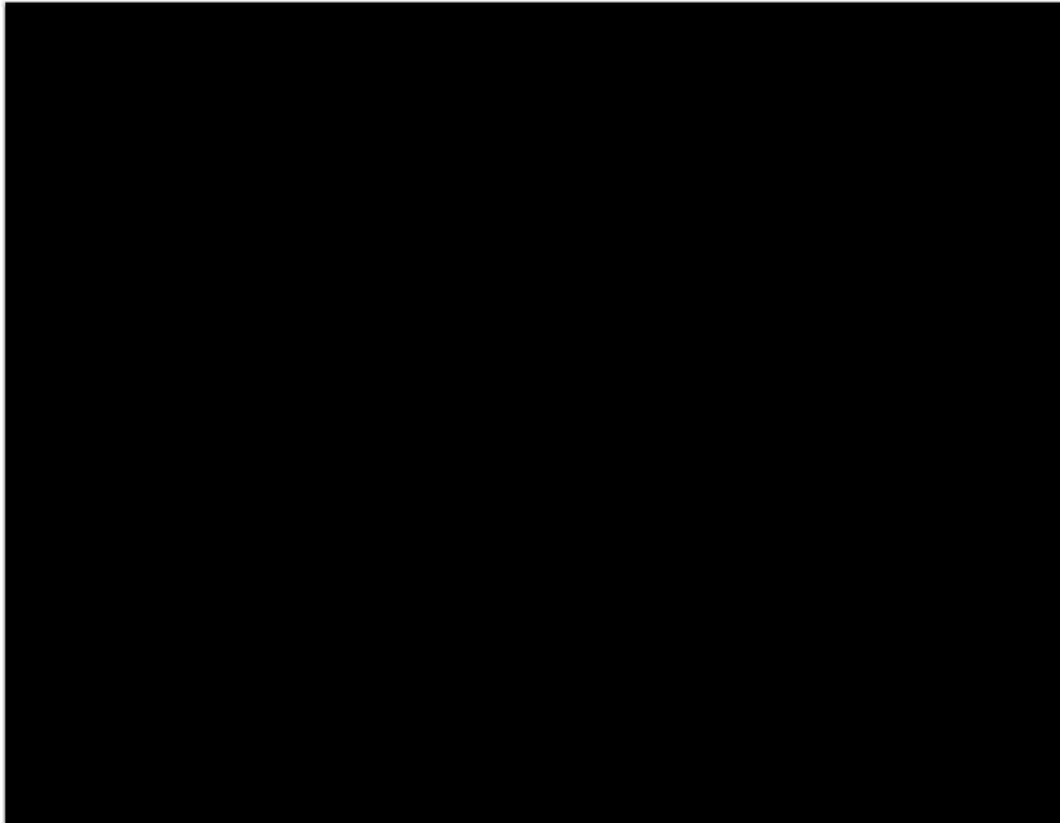
W opisywanym modelu ekonomicznym inkrementalny efekt dla EFS w grupie PEM + SOC vs SOC określono funkcjami parametrycznymi opisującymi przejścia ze stanu EF w połączeniu ze wskaźnikami śmiertelności w populacji ogólnej. Rozkłady parametryczne dopasowywano przy użyciu danych z badania KEYNOTE-689. W ramach wybranych do analizy podstawowej rozkładów, w analizie podstawowej nie założono modelu proporcjonalnego hazardu między dwoma ramionami badania KEYNOTE-689 ani dla EFS, ani dla OS. Na Ryc. 13 przedstawiono HR dla EFS i OS w czasie, zgodnie z predykcjami EFS i OS w analizie podstawowej w obu

ramionach.



W związku z powyższym, w analizie podstawowej nie uwzględniono zanikania efektu leczenia w perspektywie długoterminowej, ponieważ oznaczałoby to bardziej konserwatywne założenie o zanikaniu leczenia niż to, co potwierdzają obserwowane dane.

Ryc. 13. HR dla EFS i OS w czasie w analizie podstawowej (populacja CPS ≥ 1).



CPS - łączny wynik pozytywny; EFS - przeżycie wolne od zdarzenia; HR - hazard względny; OS - przeżycie całkowite; SoC - leczenie standardowe.

Chociaż w analizie podstawowej nie założono stałego efektu leczenia, istnieją dowody potwierdzające utrzymujący się efekt po odstawieniu pembrolizumabu w oparciu o długoterminowe dane obserwacyjne z innych badań dla terapii adjuwantowych oraz badań KEYNOTE w innych wskazaniach. Na przykład, w badaniu KEYNOTE-054 z udziałem pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka wysokiego ryzyka w stadium III, leczenie adjuwantowe pembrolizumabem dało stabilny efekt leczenia w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu 1 rok po zaprzestaniu leczenia w oparciu o medianę obserwacji do ~ 5 lat: HR dla nawrotu lub zgonu w grupie pembrolizumabu vs placebo wynosił 0,57 [98,4% CI: 0,43-0,74; $p < 0,001$] dla mediany obserwacji wynoszącej 15 miesięcy (Eggermont 2018), HR=0,59 [95% CI: 0,49-0,70] dla 42-miesięcznej mediany obserwacji (Eggermont 2021) i HR=0,61 [95% CI: 0,51-0,72] dla mediany obserwacji powyżej 59 miesięcy (Eggermont 2022). W badaniu KEYNOTE-522 u pacjentów z wczesnym potrójnie ujemnym rakiem piersi leczonych neoadjuwantowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią, po której stosowano adjuwantowy pembrolizumab (całkowity cykl leczenia trwał 1 rok) wykazano stałą korzyść w zakresie

przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) do 5 lat, potwierdzając trwałą korzyść z leczenia pembrolizumabem (Schmid 2022, Schmid 2023). W badaniu KEYNOTE-522 HR dla EFS dla pembrolizumabu w porównaniu z placebo wyniósł 0,63 [95% CI: 0,48-0,82; $p < 0,00031$] dla mediany obserwacji wynoszącej 39,1 mies. (Schmid 2022) i 0,63 [95% CI: 0,49-0,81] dla mediany obserwacji wynoszącej 63,1 mies. (Schmid 2023). Ponadto, w badaniu KEYNOTE-024 (monoterapia pembrolizumabem w niedrobnokomórkowym raku płuca z PD-L1 $\geq 50\%$) nie stwierdzono zmniejszenia względnej korzyści w zakresie OS u pacjentów leczonych pembrolizumabem w monoterapii w porównaniu z chemioterapią w okresie 5-letniej obserwacji, pomimo wysokiego odsetka przejść do grupy pembrolizumabu osób, u których nastąpiła progresja po chemioterapii (Reck 2021, Reck 2019, Reck 2016). W przypadku badania KEYNOTE-689 prawdopodobna jest jeszcze bardziej przedłużona korzyść z leczenia pembrolizumabem: wskazanie w badaniu KEYNOTE-689 reprezentuje wcześniejszy etap choroby, w którym występuje bardziej opóźniony wpływ leczenia na śmiertelność.

Ponadto, z biochemicznego punktu widzenia, mechanizm działania inhibitorów PD-1, takich jak pembrolizumab, umożliwia cytotoksycznym limfocytom T CD8+ uniknięcie stanu wyczerpania, pozwalając tym samym na utrzymanie choroby w stanie równowagi nowotworowo-immunologicznej, która może być potencjalnie utrzymywana nawet przez kilkadziesiąt lat, nawet w przypadku braku kontynuacji terapii (Pauken 2015, Lipson 2013). W związku z tym, trwały efekt leczenia po zastosowaniu PEM + SOC u pacjentów z resekcyjnym HNSCC jest uzasadniony.

Niemniej, przeprowadzono konserwatywną analizę scenariusza w celu zbadania możliwości szybszego zanikania efektu leczenia PEM+SoC vs SoC. W szczególności, w ramach tego scenariusza model zakładał, że

7.3.2 Przejścia ze stanu L/SR do stanu IRP i zgon

Do oszacowania prawdopodobieństw przejść ze stanu L/SR (tj. $L/SR \rightarrow IRP$ i $L/SR \rightarrow \text{zgon}$) wykorzystano modele wykładnicze, które zostały dopasowane do danych na poziomie pacjenta pochodzących z badania KEYNOTE-689. Rozkład wykładniczy jest powszechnie przyjmowany przy szacowaniu prawdopodobieństw przejść z pośrednich stanów zdrowia w modelu Markowa, ponieważ HR nie jest zależny od czasu wejścia do stanu zdrowia (Briggs 2011). W populacji CPS ≥ 1 analizowana próba obejmowała ■ pacjentów (■ w ramieniu PEM+SoC oraz ■ w ramieniu SoC), którzy doświadczyli L/SR jako pierwszego zdarzenia. U tych pacjentów parametryczne funkcje wykładnicze dopasowywano do czasu (w tygodniach) od wejścia do stanu L/SR do przejścia do IRP w celu oszacowania ryzyka $L/SR \rightarrow IRP$ i podobnie do czasu od wejścia do stanu L/SR do przejścia do zgonu dla $L/SR \rightarrow \text{zgon}$. Pacjenci byli cenzurowani w ostatnim dniu, w którym wiadomo było, że pacjent żyje lub po wystąpieniu konkurencyjnego zdarzenia (na przykład podczas modelowania przejść $L/SR \rightarrow IRP$, pacjenci byli cenzurowani najwcześniej w dniu zgonu lub w dniu, w którym po raz ostatni wiadomo było, że pacjent żył).

W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo przejścia ze stanu $L/SR \rightarrow \text{zgon}$ było równe maksymalnemu szacowanemu prawdopodobieństwu opartemu na modelowaniu parametrycznym i śmiertelności w populacji ogólnej.

Specyficzne prawdopodobieństwa przejść L/SR → IRP i L/SR → zgon przedstawiono w Tab. 15. Wewnętrzne walidacje przewidywanych i obserwowanych skumulowanych częstości występowania przejść L/SR → IRP i L/SR → zgon, a także czasu do niepowodzenia L/SR (L/SR → IRP lub zgon, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej), przedstawiono dla każdego ramienia na Ryc. 14.

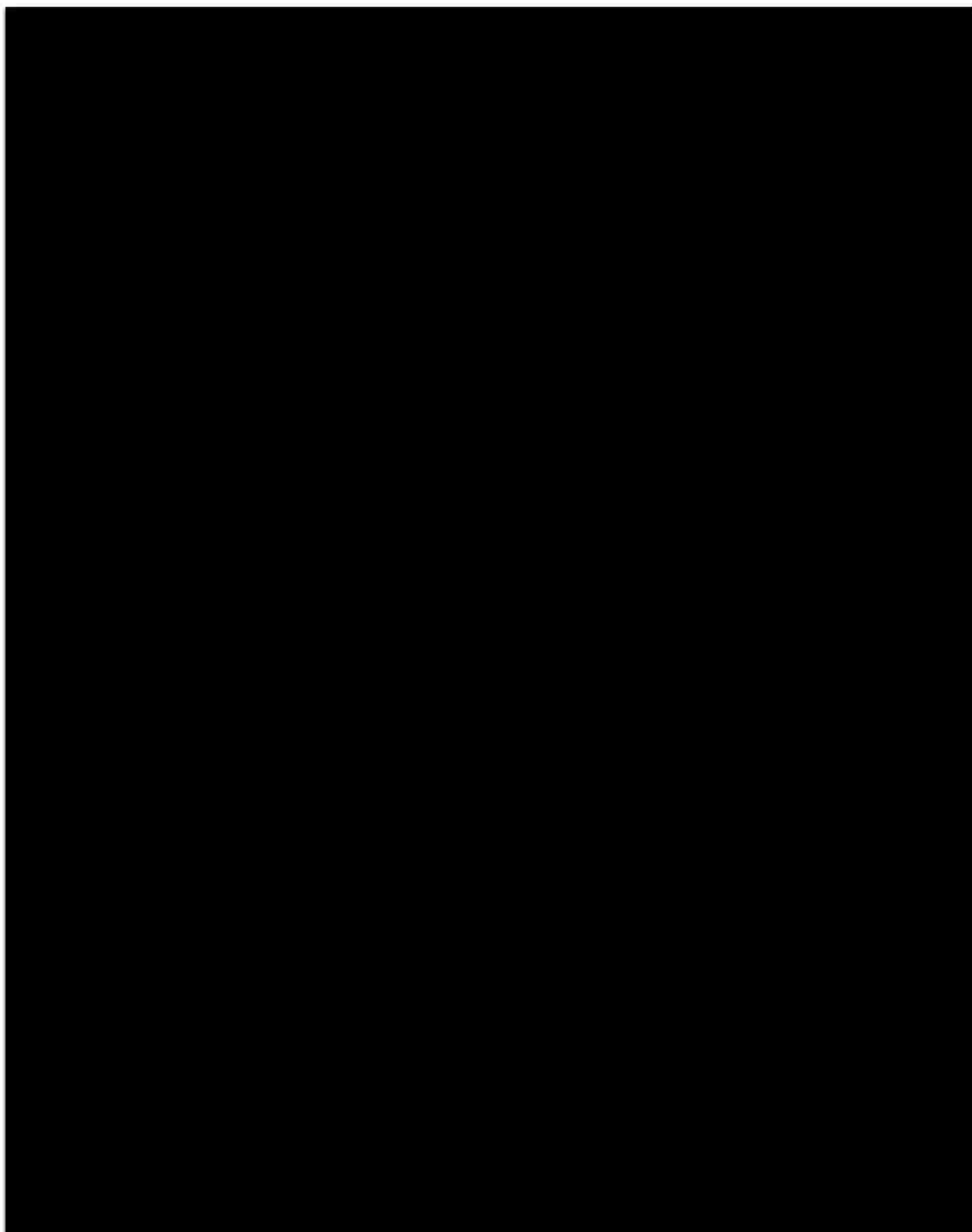
Tab. 15. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu L/SR (populacja CPS ≥1).

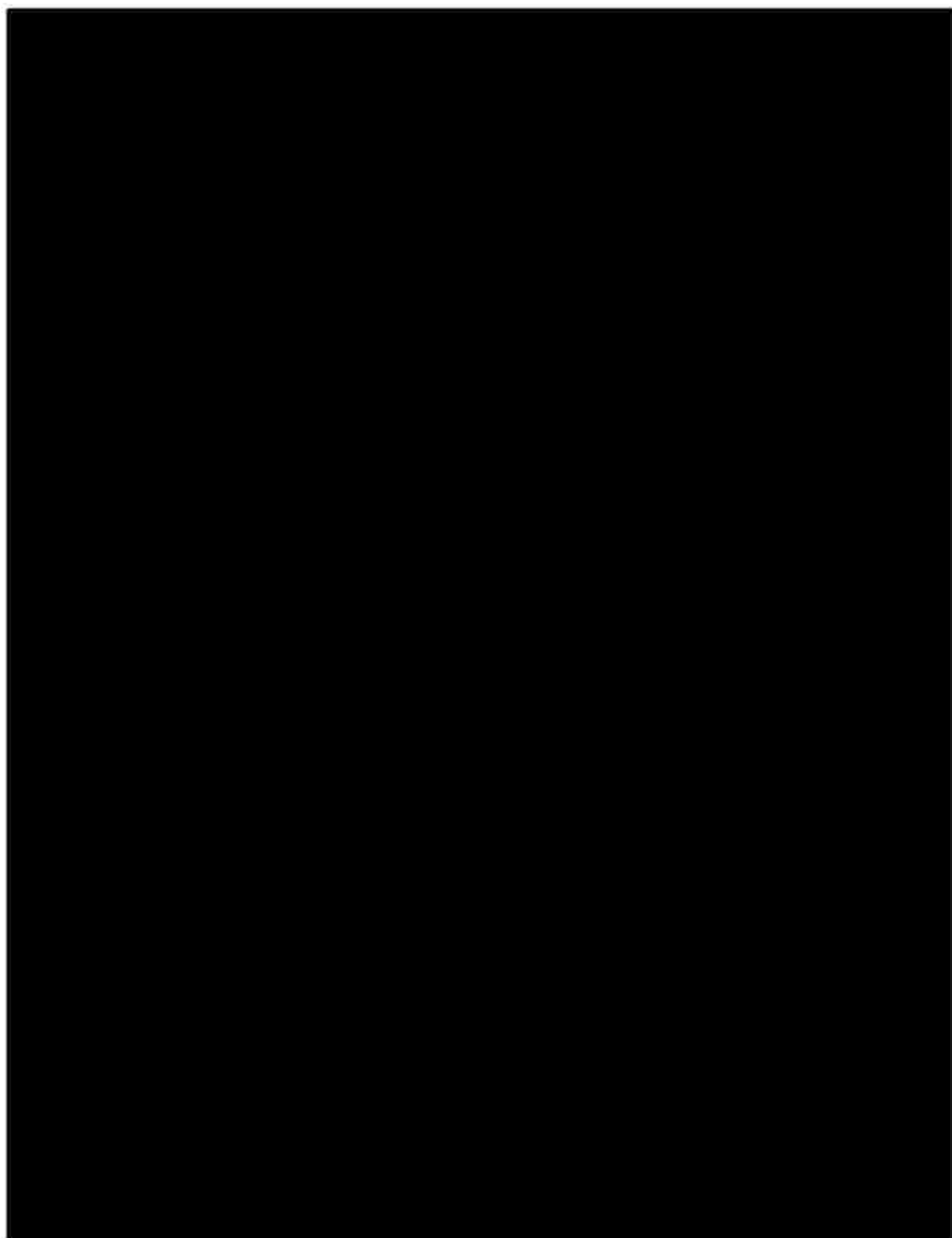
Schemat adjuwantowy	L/SR → IRP		L/SR → zgon	
	Log(rate)	SE	Log(rate)	SE
PEM+SoC	████	████	████	████
SoC	████	████	████	████

CPS - łączny wynik pozytywny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; SE - błąd standardowy.

Ryc. 14. Wewnętrzne walidacje: przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść ze stanu L/SR (populacja CPS ≥1).









CPS - łączny wynik pozytywny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub możliwy do wyleczenia nawrót; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

7.3.3 Przejścia ze stanu IRP do stanu zgon

7.3.3.1 Analiza podstawowa: oszacowanie w oparciu o badanie kliniczne

Podobnie jak w przypadku modelowania przejść ze stanu L/SR, modele wykładnicze dopasowywane do danych na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-689 wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństw przejść IRP → zgon w każdym ramieniu badania. Analizowana próba obejmowała łącznie ■■■ pacjentów, którzy doświadczyli IRP, albo jako pierwszego zdarzenia w stanie EF (N=■■■), albo którzy najpierw doświadczyli L/SR, a następnie IRP jako kolejnego zdarzenia (N=■■■). Wśród tych pacjentów dopasowywano parametryczne funkcje wykładnicze do czasu (w tygodniach) od wejścia do stanu IRP do zgonu (lub do cenzurowania danych lub utraty z obserwacji). Otrzymane współczynniki ryzyka przedstawiono w Tab. 16. Wewnętrzne walidacje przewidywanych vs obserwowanych skumulowanych częstości przejść IRP → zgon przedstawiono na Ryc. 15 dla obu grup.

Podobnie jak w przypadku innych przejść do stanu zgon, prawdopodobieństwo przejścia ze stanu IRP → zgon w każdym tygodniowym cyklu modelu było równe maksymalnej wartości szacowanego prawdopodobieństwa na podstawie modelowania parametrycznego i śmiertelności w populacji ogólnej. Warto zauważyć, że podobnie jak w przypadku przejść ze stanu L/SR, przejście z IRP do zgonu było modelowane przy użyciu rozkładów wykładniczych, ponieważ właściwość braku pamięci modeli Markowa uniemożliwia wykorzystanie prawdopodobieństw przejść, które zależą od czasu spędzonego w pośrednim stanie zdrowia (Briggs 2011). Potencjalny wpływ zastosowania rozkładów o dłuższym lub krótszym ogonie dla tego przejścia testowano w analizie wrażliwości.

Tab. 16. Prawdopodobieństwo przejść ze stanu IRP do stanu zgon (populacja CPS ≥ 1).

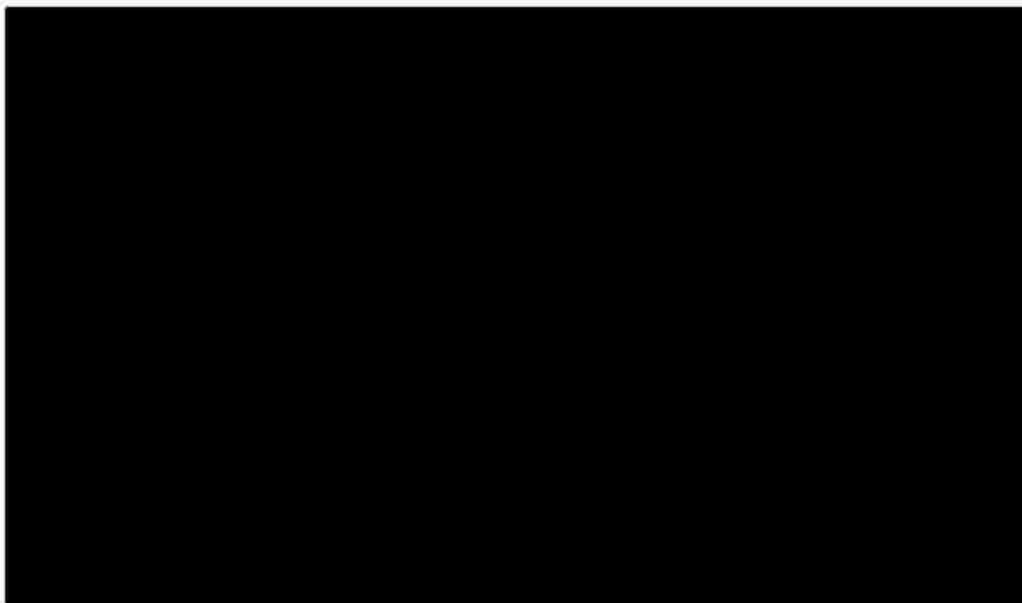
Leczenie adjuwantowe	IRP → Zgon	
	Odsetek wykładowy	SE
PEM+SoC	████	████
SoC	████	████

CPS - łączny wynik pozytywny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; SE - błąd standardowy; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

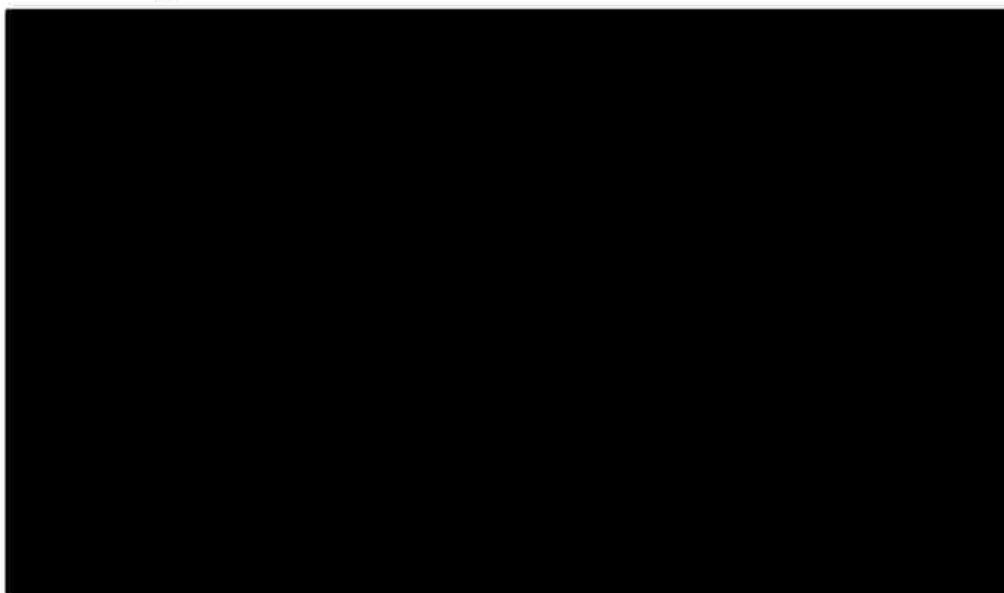
Źródło: KEYNOTE-689 (data odcięcia danych: 25.07.2024).

Ryc. 15. Wewnętrzne walidacje: przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść ze stanu IRP do stanu zgon (populacja CPS ≥ 1).

a. IRP → zgon: PEM+SoC



b. IRP → zgon: SoC



CPS - łączny wynik pozytywny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; SE - błąd standardowy; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe.

Źródło: KEYNOTE-689 (data odcięcia danych: 25.07.2024)

7.3.3.2 Analiza wrażliwości: oszacowanie na podstawie udziałów w rynku kolejnych terapii

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości w modelu uwzględniono również alternatywne podejście, w którym założono, że prawdopodobieństwo przejścia ze stanu IRP do stanu zgon w każdym ramieniu leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego jest zależne od skuteczności i udziałów w rynku kolejnych terapii stosowanych w stanie IRP.

W każdym ramieniu leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego, średnie PFS i OS w stanie IRP oszacowano na podstawie udziałów w rynku i skuteczności leczenia pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC. Model obejmował opcje leczenia pierwszej linii, dla których dostępne były stosowne dane wejściowe dotyczące PFS i OS (ze źródeł opisanych poniżej) i które są zalecane przez wytyczne kliniczne (NCCN 2025, Gilbert 2009, Grégoire 2010, D'cruz 2013). W modelu uwzględniono również koszt terapii drugiej linii w przypadku nawrotowego/przerzutowego HNSCC w każdym ramieniu leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego, założono jednak, że PFS i OS w stanie IRP zależą od udziałów w rynku terapii pierwszej linii.

Oszacowania średniego przeżycia w zależności od pierwszej linii leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC

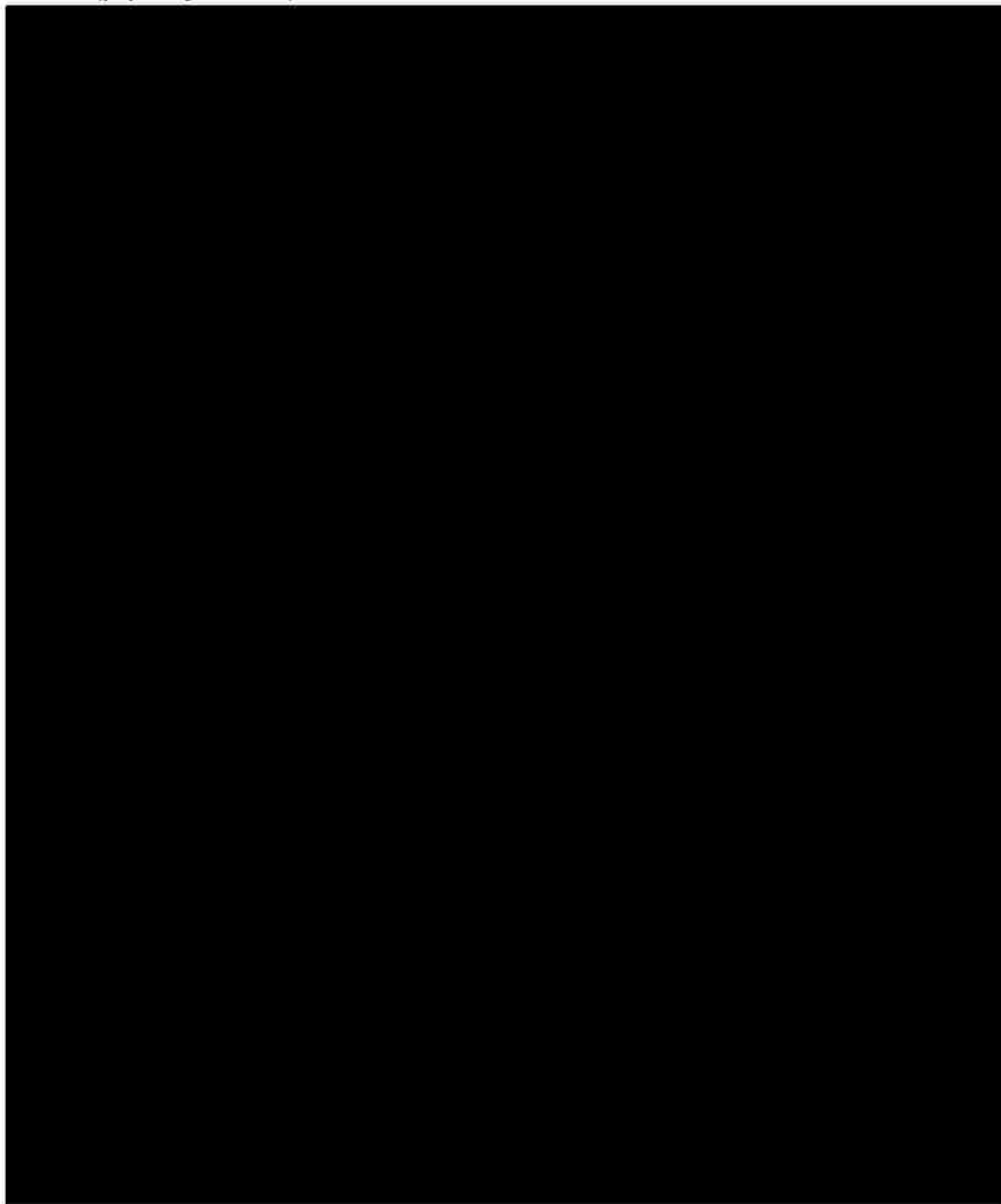
Dla każdej opcji leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC oszacowano modele wykładnicze OS i PFS przy użyciu następującego podejścia:

- Jedna z opcji leczenia pierwszej linii (cetuksymab + platyna + 5-FU) została wyznaczona jako leczenie referencyjne dla różnych grup pacjentów w stanie IRP, w tym: ogólnej populacji pacjentów z nawrotowym / przerzutowym HNSCC i podgrupy pacjentów z nawrotowym / przerzutowym HNSCC z CPS ≥ 1 . Dla tej opcji leczenia, cotygodniowe wykładnicze wskaźniki niepowodzenia OS i PFS obliczono jako funkcję mediany OS i PFS raportowanych w badaniu KEYNOTE-048 w każdej grupie wcześniej nieleczonych pacjentów z nawrotowym/przerzutowym HNSCC.
- W przypadku innych schematów leczenia pierwszej linii, wskazanych w nawrotowym/przerzutowym HNSCC, HR dla OS i PFS w porównaniu z odpowiednim leczeniem referencyjnym uzyskano z systematycznego przeglądu literatury (SLR) i metaanalizy sieciowej (NMA), które zostały wcześniej przeprowadzone w celu porównania różnych metod leczenia pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC (dane nieopublikowane).
- W przypadku dwóch dodatkowych opcji leczenia pierwszego rzutu, dla których dostępne były dowody dotyczące PFS i OS, ale których nie można było uwzględnić w wyżej wymienionym SLR/NMA (gemcytabina + paklitaksel i cisplatyna + pemetreksed), cotygodniowe wykładnicze wskaźniki niepowodzenia OS i PFS obliczono jako funkcję mediany OS i PFS raportowanych w stosownych badaniach klinicznych.

Na Ryc. 16 przedstawiono otrzymane modele wykładnicze dla OS i PFS dla cetuksymabu + platyna + 5-FU wraz z krzywymi Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-048. W Tab. 17

przedstawiono otrzymane z wykładniczych modeli odsetki OS i PFS oszacowane dla schematów pierwszej linii, stanowiących leczenie referencyjne. W Tab. 18 podsumowano oparte na NMA współczynniki HR dla OS i PFS w przypadku innych schematów leczenia w porównaniu z ich leczeniem referencyjnym oraz wynikające z nich oszacowania średniego OS i PFS (w tygodniach) dla każdego schematu.

Ryc. 16. Modele wykładnicze OS i PFS vs obserwowane krzywe Kaplana-Meiera dla leczenia referencyjnego (cetuksymab + platyna + 5-FU) w pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥ 1)



Tab. 17. Modele wykładnicze OS i PFS dla leczenia referencyjnego w pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥1).

Schemat	Populacja	Model wykładniczy OS		Model wykładniczy PFS		Źródła
		Tygodniowy odsetek	SE	Tygodniowy odsetek	SE	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5-FU – 5-fluorouracyl; CPS – łączny wynik pozytywny; HNSCC – rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; SE – błąd standardowy. Komentarz: Dla każdego leczenia powyżej obliczono wskaźniki wykładnicze dla niepowodzenia OS i PFS na podstawie obserwowanej mediany OS i PFS, raportowanych w kluczowych badaniach klinicznych u nieleczonych wcześniej pacjentów z nawrotowym/przerzutowym HNSCC.

Tab. 18. Współczynniki HR dla OS i PFS w przypadku innych schematów leczenia vs leczenie referencyjne w 1 linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥1).

Schemat	Populacja	Leczenie referencyjne	OS: HR vs leczenie referencyjne		PFS: HR vs leczenie referencyjne		Oczekiwane przeżycie w stanie IRP (tygodnie)		Źródła
			HR	SE ln(HR)	HR	SE ln(HR)	OS	PFS	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	Populacja	Leczenie referencyjne	OS: HR vs leczenie referencyjne		PFS: HR vs leczenie referencyjne		Oczekiwane przeżycie w stanie IRP (tygodnie)		Źródła
			HR	SE ln(HR)	HR	SE ln(HR)	OS	PFS	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Schemat	Populacja	Leczenie referencyjne	OS: HR vs leczenie referencyjne		PFS: HR vs leczenie referencyjne		Oczekiwane przeżycie w stanie IRP (tygodnie)		Źródła
			HR	SE ln(HR)	HR	SE ln(HR)	OS	PFS	
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

5-FU - 5-fluorouracyl; CPS - łączny wynik pozytywny; HR - hazard względny; NMA - metaanaliza sieciowa; HNSCC - rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji; SE - błąd standardowy.

Udziały w rynku terapii pierwszego rzutu nawrotowego/przerzutowego HNSCC

Udział w rynku terapii pierwszego rzutu w nawrotowym/przerzutowym HNSCC (Tab. 19) oszacowano w następujący sposób:

- W ramieniu SoC udziały w rynku oparto na wynikach badania ankietowego (analiza podstawowa) lub obserwowanym zużyciu określonych schematów leczenia pierwszego rzutu w stanie IRP, u których IRP wystąpiło jako pierwsze niepowodzenie EFS na podstawie badania KEYNOTE-689 (analiza wrażliwości).
- W ramieniu PEM+SoC, udziały w rynku terapii pierwszego rzutu w stanie IRP różnicowano między pacjentami kwalifikującymi się do immunoterapii (IO) a niekwalifikującymi się do IO. Zgodnie z proponowaną treścią programu lekowego dopuszczalne jest ponowne zastosowanie immunoterapii w leczeniu nieresekcyjnego HNSCC, jeśli leczenie okołooperacyjne zostało zakończone w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapią. W przypadku tych pacjentów udziały w rynku oparto na wynikach badania ankietowego (analiza podstawowa) lub obserwowanym zużyciu określonych schematów leczenia pierwszego rzutu w stanie IRP, u których IRP wystąpiło jako pierwsze niepowodzenie EFS na podstawie badania KEYNOTE-689 (analiza wrażliwości). Wśród pacjentów niekwalifikujących się do IO, którzy weszli do IRP po EFS <12 miesięcy, udziały w rynku schematów opartych na IO zostały proporcjonalnie realokowane do opcji leczenia innych niż IO.
- Uwzględniono wyłącznie schematy, dla których odnaleziono informacje na temat dawkowania i czasu leczenia w literaturze – pozostałe terapie wskazane przez ekspertów lub stosowane w badaniu KEYNOTE-689 rozlokowano proporcjonalnie.

Tab. 19. Udział w rynku schematów pierwszej linii leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥1).

IRP - 1L	Badanie ankietowe			KEYNOTE-689 (25.07.2024)**		
	PEM+SoC	PEM+SoC	SOC	PEM+SoC	PEM+SoC	SOC
	IO - Tak	IO - Nie*	IO - Tak	IO - Tak	IO - Nie*	IO - Tak
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██

IRP - 1L	Badanie ankietowe			KEYNOTE-689 (25.07.2024)**		
	PEM+SoC	PEM+SoC	SOC	PEM+SoC	PEM+SoC	SOC
	IO - Tak	IO - Nie*	IO - Tak	IO - Tak	IO - Nie*	IO - Tak
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████	██	██	██	██	██	██

CPS - łączny wynik pozytywny; IO - immunoterapia; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; PEM - pembrolizumab; SOC - leczenie standardowe. Przypisy: Model obejmował opcje leczenia pierwszego rzutu, dla których dostępne były odpowiednie dane wejściowe dotyczące PFS i OS i które są zalecane przez wytyczne kliniczne (NCCN 2025, Gilbert 2009, Grégoire 2010, D'cruz 2013, Mesia 2013). Udziały rynkowe w grupie niekwalifikującej się do IO są równe obserwowanym w grupie kwalifikującej się do IO, ale z proporcjonalną redystrybucją udziałów terapii zawierających IO do innych terapii.

Oszacowanie HR dla przejścia IRP -> zgon

W każdym ramieniu leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego założono, że wykładniczy współczynnik ryzyka dla IRP → zgon zależy od: udziałów rynkowych terapii pierwszego rzutu podawanych w nawrotowym/przerzutowym HNSCC (Tab. 19); oraz oczekiwanego OS związanego z każdym schematem leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC (Tab. 18 powyżej). W szczególności, średnie OS (ze stanu IRP) obliczono w każdym ramieniu leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego jako średnią ważoną średniego OS związanego z różnymi terapiami pierwszego rzutu nawrotowego/przerzutowego HNSCC, w oparciu o udziały w rynku schematów leczenia pierwszego rzutu nawrotowego/przerzutowego w tym ramieniu. Średnie OS w każdym ramieniu leczenia adjuwantowego zostało następnie przełożone na tygodniowy współczynnik ryzyka przejścia ze stanu IRP → zgon poprzez podzielenie 1 przez średnie OS (Tab. 20).

Podobnie oszacowano średnie PFS dla każdego ramienia leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego na podstawie rozkładu podanych terapii pierwszego rzutu. Stosunek średniego PFS do średniego OS oszacowano odpowiednio dla każdego ramienia (Tab. 20). Stosunek ten wykorzystano do obliczenia wartości użyteczności i tygodniowych kosztów związanych z leczeniem choroby w stanie IRP (z uwzględnieniem proporcji czasu spędzonego przed i po progresji w tym stanie).

Tab. 20. Ryzyka zgonu w IRP według ramienia leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego, w oparciu o schematy leczenia pierwszej linii podawane w nawrotowym/przerzutowym HNSCC (populacja CPS ≥ 1).

Grupa	Kwalifikacja do IO	Oczekiwane przeżycie w stanie IRP (tygodnie): Średnia ważona na podstawie terapii pierwszej linii w stanie IRP			IRP → zgon: Wykładniczy odsetek ryzyka na podstawie schematów pierwszej linii w stanie IRP
		Średnie OS	Średnie PFS	Średnie PFS /średnie OS	
PEM+SoC	Tak	■	■	■	■
PEM+SoC	Nie	■	■	■	■
SOC	Tak	■	■	■	■

CPS - łączny wynik pozytywny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji.

7.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym; zdarzenia niepożądane związane z kolejnymi terapiami nie zostały uwzględnione ze względu na ich niewielki przewidywany wpływ na wyniki w zakresie kosztów-efektywności. W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia 3+, które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w dowolnym ramieniu leczenia.

Ryzyko wystąpienia uwzględnionych zdarzeń niepożądanych u pacjentów w grupie PEM+SoC i SoC uzyskano z badania KEYNOTE-689 (populacja chorych, którzy otrzymali leczenie) (Tab. 21).

Średni czas trwania jednego epizodu AE i średnia liczba epizodów na pacjenta z każdym uwzględnionym AE pochodzą z badania KEYNOTE-689 (połączone z obu ramion badania) i zostały wykorzystane w modelu do oszacowania czasu trwania wpływu utraty użyteczności z powodu każdego AE niezależnie od ramienia leczenia. Odsetek zdarzeń niepożądanych prowadzących do hospitalizacji również zebrano z badania KEYNOTE-689 (łącznie oba ramiona badania) i wykorzystano do obliczenia kosztu na epizod AE. Utratę użyteczności związaną z wystąpieniem poszczególnych AE i koszty leczenia opisano odpowiednio w rozdz. 7.5.3 i 7.7.6.

Tab. 21. Ryzyko wystąpienia i długość trwania modelowanych AE.

Rodzaj AE	Ryzyko AE (%), według ramienia leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego		Średnia liczba epizodów na pacjenta z AE*	Średnia długość trwania AE na epizod (tygodnie)*	% epizodów prowadzących hospitalizacji	AE do
	PEM+SoC	SOC				
Niedokrwistość	■	■	■	■	■	
Dysfagia	■	■	■	■	■	
Hipokaliemia	■	■	■	■	■	
Hiponatremia	■	■	■	■	■	
Zmniejszona liczba limfocytów	■	■	■	■	■	
Zmniejszona liczba neutrofilii	■	■	■	■	■	
Zapalenie płuc	■	■	■	■	■	
Popromienne uszkodzenie skóry	■	■	■	■	■	
Zapalenie jamy ustnej	■	■	■	■	■	
Spadek masy ciała	■	■	■	■	■	
Zmniejszona liczba białych krwinek	■	■	■	■	■	
Źródło:	KEYNOTE-689 (data odcięcia danych: 25.07.2024)	KEYNOTE-689 (data odcięcia danych: 25.07.2024)	KEYNOTE-689 (data odcięcia danych: 25.07.2024)	KEYNOTE-689 (data odcięcia danych: 25.07.2024)	KEYNOTE-689 (data odcięcia danych: 25.07.2024)	

PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe; ZN - zdarzenie niepożądane. * Średnią liczbę unikalnych epizodów na pacjenta z określonym ZN, średni czas trwania każdego ZN na epizod i odsetek epizodów ZN skutkujących hospitalizacją uzyskano z badania KEYNOTE-689 (łącznie w obu ramionach leczenia).

7.5 Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia

Dane wejściowe dotyczące użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniu KEYNOTE-689, a także wyników kwestionariusza EQ-5D-3L zebranych w badaniu KEYNOTE-048 (badanie kliniczne dotyczące pierwszej linii leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC).

7.5.1 Użyteczności stanów zdrowia

EQ-5D jest preferowaną przez NICE miarą jakości życia związanej ze zdrowiem u dorosłych (NICE 2013). Wartości użyteczności dla stanu EF (bez zdarzeń niepożądanych stopnia 3+), L/SR i IRP przyjęto na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L na poziomie pacjenta pochodzących z badania KEYNOTE-689 (Tab. 22a). W badaniu KEYNOTE-689 kwestionariusz EQ-5D-5L był wypełniany przez uczestników w różnych punktach czasowych, w tym w okresie przed- i pooperacyjnym. W grupie PEM+SoC w okresie przedoperacyjnym kwestionariusz EQ-5D-5L był uzupełniany w tygodniach 1 i 4 (± 3 dni), a następnie ponownie w tygodniu 6 (± 10 dni), natomiast w ramieniu SoC kwestionariusz EQ-5D-5L został wypełniony 1 raz przed operacją. W okresie leczenia pooperacyjnego kwestionariusz EQ-5D-5L był wypełniany przed podaniem radioterapii $\pm$ cisplatyny. W okresie obserwacji po leczeniu kwestionariusz EQ-5D-5L był wypełniany po 30 dniach (± 14 dni) od podania ostatniej dawki, a następnie co trzy miesiące od ostatniego badania obrazowego (± 7 dni) do końca 3 roku i co 12 miesięcy (± 14 dni) w 4 i 5 roku. Wizyty pacjentów, w których nie wypełniono kwestionariusza EQ-5D-5L wykluczono z szacowania wartości użyteczności. Wartości użyteczności obliczono dla następujących stanów na podstawie średniej ze wszystkich wizyt pacjentów z pomiarem EQ-5D-5L w tym stanie:

- EF (bez ZN stopnia 3+): ■ wizyt pacjentów (łącznie z wizytami pacjentów w stanie EF, gdy nie mieli żadnych AE lub mieli jedynie AE 1-2 stopnia);
- EF (z ZN stopnia 3+): ■ wizyt pacjentów (łącznie z wizytami w stanie EF w czasie gdy pacjenci mieli AE stopnia 3+);
- L/SR: ■ wizyty pacjentów;
- IRP: ■ wizyty pacjentów.

Wartość użyteczności dla stanu IRP z badania KEYNOTE-689 została wykorzystana jako przybliżenie użyteczności związanej z IRP w czasie progresji, ponieważ oczekiwano, że obserwacja dostępna w badaniu KEYNOTE-689 będzie zbyt ograniczona, aby uchwycić średnią użyteczność w całym przebiegu choroby po progresji aż do zgonu.

Wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L zostały następnie zmapowane do EQ-5D-3L przy użyciu metody *crosswalk* (Hernández Alava 2022, NICE 2022), aby większy odsetek użytkowników mógł zastosować normy specyficzne dla danego kraju. W związku z tym, w analizie podstawowej wykorzystano polskie normy użyteczności wg EQ-5D-3L (Golicki 2010). Ponieważ wartości użyteczności oszacowane przy użyciu polskich norm w stanie IRP były wyższe niż w stanie L/SR, w scenariuszowej analizie wrażliwości testowano zestaw użyteczności przeliczony z użyciem norm brytyjskich, gdzie użyteczności zmniejszały się zgodnie z oczekiwaniami, tj. wraz z postępem choroby.

Użyteczność w stanie IRP po progresji przyjęto na podstawie badania III fazy EXTREME (NICE TA473). W każdym ramieniu modelu użyteczność w stanie IRP obliczono jako średnią ważoną wartość użyteczności w podstanach IRP przed progresją i po progresji, w oparciu o oczekiwany odsetek czasu spędzonego w stanie IRP przed progresją i po progresji (biorąc pod uwagę przyjęty zestaw terapii pierwszego rzutu i ich skuteczność).

Założono, że użyteczność w stanie EF będzie różnić się między grupami PEM+SoC i SoC w badaniu KEYNOTE-689 tylko w zależności od występujących zdarzeń niepożądanych. W związku z tym, w analizie podstawowej zastosowano takie same wartości użyteczności dla obu grup w stanie EF (bez zdarzeń niepożądanych stopnia 3+), L/SR i IRP, natomiast dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych naliczano utratę użyteczności związanej z wystąpieniem danego ZN. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości, w modelu testowano specyficzne dla leczenia wartości użyteczności, w którym użyteczność w stanach EF, L/SR i IRP była zróżnicowana w zależności od ramienia badania KEYNOTE-689. W tym scenariuszu nie zastosowano oddzielnie utraty użyteczności związanej z wystąpieniem ZN, ponieważ użyteczności stanu zdrowia specyficzne dla leczenia powinny to uwzględniać.

Wartości użyteczności w analizie podstawowej i poszczególnych scenariuszach analizy wrażliwości według stanu zdrowia przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 22. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej i scenariuszowej analizie wrażliwości.

a. Analiza podstawowa: użyteczności stanów zdrowia na podstawie badań KEYNOTE-689 i EXTREME (NICE TA473) + polskie normy użyteczności (Golicki 2010).

Stan zdrowia	Użyteczności		Źródło
	Wartość	SE	
EF (bez ZN stopnia 3+)	■	■	KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25.07.2024), Golicki 2010
L/SR	■	■	
IRP (przed progresją) [1]	■	■	
IRP (po progresji) [1]	■	■	QLQ-C30 EXTREME (NICE TA473)

b. Analiza wrażliwości: użyteczności stanów zdrowia na podstawie badań KEYNOTE-689 i EXTREME (NICE TA473) + brytyjskie normy użyteczności.

Stan zdrowia	Użyteczności		Źródło
	Wartość	SE	
EF (bez ZN stopnia 3+)	■	■	KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25.07.2024)
L/SR	■	■	
IRP (przed progresją) [1]	■	■	
IRP (po progresji) [1]	■	■	QLQ-C30 EXTREME (NICE TA473)

c. Analiza wrażliwości: użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania KEYNOTE-689 + polskie normy użyteczności.

Stan zdrowia	Użyteczności		Źródło
	Wartość	SE	
EF (bez ZN stopnia 3+)	■	■	KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25.07.2024), Golicki 2010
L/SR	■	■	
IRP (przed progresją)[1]	■	■	
IRP (po progresji)[1]	■	■	

d. Analiza wrażliwości: użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania KEYNOTE-689 + brytyjskie normy użyteczności.

Stan zdrowia	Użyteczności		Źródło
	Wartość	SE	
EF (bez ZN stopnia 3+)	■	■	KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25.07.2024)
L/SR	■	■	
IRP (przed progresją)[1]	■	■	
IRP (po progresji)[1]	■	■	

e. Analiza wrażliwości: użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania KEYNOTE-689 (regresja efektów mieszanych) + brytyjskie normy użyteczności.

Stan zdrowia	Użyteczności		Źródło
	Wartość	SE	
EF (bez ZN stopnia 3+)	■	■	KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25.07.2024) - regresja efektów mieszanych.
L/SR	■	■	
IRP (przed progresją)[1]	■	■	
IRP (po progresji)[1]	■	■	

f. Analiza wrażliwości: użyteczności stanów zdrowia specyficzne dla przyjmowanego leczenia na podstawie badań KEYNOTE-689 + polskie normy użyteczności.

Stan zdrowia	PEM+SoC		SOC		Źródło
	Wartość	SE	Wartość	SE	
EF (z lub bez ZN stopnia 3+)	■	■	■	■	KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25.07.2024), Golicki 2010
L/SR	■	■	■	■	
IRP (przed progresją)[1]	■	■	■	■	
IRP (po progresji)[1]	■	■	■	■	

g. Analiza wrażliwości: użyteczności stanów zdrowia specyficzne dla przyjmowanego leczenia na podstawie badań KEYNOTE-689 + brytyjskie normy użyteczności.

Stan zdrowia	PEM+SoC		SOC		Źródło
	Wartość	SE	Wartość	SE	
EF (z lub bez ZN stopnia 3+)	████	████	████	████	KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25.07.2024)
L/SR	████	████	████	████	
IRP (przed progresją)[1]	████	████	████	████	
IRP (po progresji)[1]	████	████	████	████	

EF - stan wolny od zdarzeń; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; SE - błąd standardowy; ZN - zdarzenie niepożądane.

Komentarz: [1] Model ekonomiczny zapewnia opcję rozróżnienia użyteczności w stanie IRP między podstanami IRP (przed progresją) i IRP (po progresji). Jednak w przypadku analiz scenariuszy, w których wszystkie wartości użyteczności stanu zdrowia oparto na badaniu KEYNOTE-689 w stanie IRP, użyteczność dla IRP nie jest rozróżniana między podstanami przed i po progresji, ponieważ progresja choroby po IRP nie była możliwa do zidentyfikowania w danych z badania KEYNOTE-689.

7.5.2 Utrata użyteczności wraz z wiekiem

Mając na uwadze wytyczne NICE 2022 w modelu należy uwzględnić korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta. Z kolei, w polskich wytycznych AOTMiT 2016 brakuje tego typu rekomendacji, w związku z czym w analizie podstawowej zdecydowano o nie uwzględnianiu korekty użyteczności związanej z wiekiem, natomiast wpływ wieku na użyteczność testowano w ramach analizy wrażliwości.

Raport NICE DSU dostarcza oszacowania EQ-5D-3L według wieku i płci z dwóch zestawów danych: *Health Survey for England* (HSE) z 2014 r. oraz przeprowadzonej na szeroką skalę ankiety w Wielkiej Brytanii przez *Economic Methods of Evaluation in Health and Social Care Policy Research Unit* (EPRU). DSU rekomenduje użycie oszacowań uzyskanych przez HSE, które wskazują na spadek EQ-5D-3L wraz z wiekiem i spójność z opublikowanymi badaniami. W niniejszym modelu, jako normy dla populacji ogólnej zastosowano zestaw użyteczności wg EQ-5D-3L w zależności od wieku i płci na podstawie Golicki 2015.

Utrata użyteczności związana z wiekiem jest stosowana począwszy od końca okresu badania KEYNOTE-689 (tj. █████, w oparciu o średni rzeczywisty czas obserwacji w badaniu KEYNOTE-689), ponieważ użyteczności stanu zdrowia wywodzące się z danych z badania KEYNOTE-689 odzwierciedlają średni wiek uczestników w okresie trwania badania. W każdym kolejnym cyklu, utrata użyteczności związana z wiekiem była obliczana jako użyteczność odpowiadająca rozkładowi wieku i płci pacjentów w cyklu (oszacowana przy użyciu użyteczności dla populacji ogólnej) minus użyteczność odpowiadająca rozkładowi wieku i płci pacjentów na koniec okresu badania (również oszacowana przy użyciu użyteczności dla populacji ogólnej).

7.5.3 Utrata użyteczności związana z wystąpieniem ZN

Utrata użyteczności związana z wystąpieniem ZN została zastosowana jako jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelu. Spadek ten obliczono w każdym ramieniu leczenia jako funkcję częstości występowania poszczególnych ZN w danej grupie, średniego czasu trwania jednego epizodu, średniej liczby epizodów na pacjenta oraz utraty użyteczności związanej z danym ZN stopnia 3+, która stanowiła różnicę średniej użyteczności pacjentów w stanie EF ze ZN stopnia 3+ oraz w stanie EF bez ZN stopnia 3+ (Tab. 23).

Tab. 23. Utrata użyteczności związana z wystąpieniem ZN stopnia 3+.

Wariant	Dekrement użyteczności	SE	Źródło
Analiza podstawowa	■	■	KEYNOTE-689 + polskie normy użyteczności
Analiza wrażliwości	■	■	KEYNOTE-689 + brytyjskie normy użyteczności
Analiza wrażliwości	■	■	KEYNOTE-689 - regresja efektów mieszanych

ZN - zdarzenie niepożądane; SE - błąd standardowy.

7.5.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 13.2.

Na podstawie publikacji Muchadeyi 2022 zidentyfikowano przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w raku głowy i szyi, gdzie wyszukiwanie obejmowało okres do końca 2016 roku (Meregaglia 2017), w związku z czym niniejsze wyszukiwanie ograniczono do badań opublikowanych po 2016 roku. W przeglądzie Meragaglia 2017 nie zidentyfikowano badań, które raportowały wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z HNSCC;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (EF, L/SR, IRP, dekrement użyteczności związany z wystąpieniem ZN);
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem ogólnych metod pomiaru - preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim;
- publikacje opublikowane po 2016 roku.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- subpopulacje pacjentów, np. badania obejmujące 1 wybraną lokalizację spośród 4 analizowanych, w szczególności stanowiącą mniejszość w badaniu, jak np. krtań,

część ustna gardła z dodatnim wynikiem na obecność HPV, itp.; dzieci i/lub młodzież lub starsi (≥ 65 lat);

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 9 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 15 grudnia 2025 r. włączono 5 opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z HNSCC, przy czym żadne z badań nie dotyczyło chorych na wczesnych etapach zaawansowania nowotworu - patrz Tab. 24. Przedstawionych w tabeli poniżej wartości nie uwzględniono w modelu, ponieważ założono, że wyniki badania KEYNOTE-689 najlepiej odzwierciedlają jakość życia pacjentów uwzględnionych w modelu.

Tab. 24. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w HNSCC przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Badanie	Populacja	Metoda pomiaru	Stan	Wartość
Borse 2022	KEYNOTE-048 (USA)	Przerzutowy/nawrotowy HNSCC - 1L	EQ-5D-3L	PF (IRP przed progresją) PD (IRP po progresji) ZN 3-5 stopnia	0,82065 0,77848 -0,01892
Rischin 2022	KEYNOTE-048	Przerzutowy/nawrotowy HNSCC - 1L	EQ-5D-3L	IRP przed progresją	0,70*
Singh 2021	RWE - Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania i Wielka Brytania	Przerzutowy/nawrotowy HNSCC -1L	EQ-5D-3L	IRP przed progresją	0,57
Urrego-Reyes 2025	KEYNOTE-048 (normy - Argentyna)	Przerzutowy/nawrotowy HNSCC - 1L	EQ-5D-3L	PF (IRP przed progresją) PD (IRP po progresji) ZN 3-5 stopnia	0,83 0,79 -0,03
Wurcel 2021	KEYNOTE-048 (normy - Argentyna)	Przerzutowy/nawrotowy HNSCC - 1L	EQ-5D-3L	PF (IRP przed progresją) PD (IRP po progresji) ZN 3-5 stopnia	0,83 0,79 -0,03

PF - stan wolny od progresji; PD - progresja choroby; TRAEs - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. * średnia z 0,69, 0,69, 0,72 i 0,70.

7.6 Dawkowanie leków i czas trwania terapii

7.6.1 Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe

Dawkowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym jest zgodne z protokołem badania KEYNOTE-689, tj. pembrolizumab jest podawany dożylnie w stałej dawce 200 mg co 3 tygodnie przez maksymalnie 2 cykle przed zabiegiem chirurgicznym i przez maksymalnie 15 cykli po zabiegu chirurgicznym. W przypadku leczenia adjuwantowego można dowolnie określić odsetek pacjentów otrzymujących pembrolizumab w dawce 400 mg co 6 tygodni przez maksymalnie 8 cykli po operacji - w analizie podstawowej założono podawanie pembrolizumabu w dawce 400 mg co 6 tygodni u 100% pacjentów (co może mieć odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej, mając na uwadze obciążenie oddziałów onkologicznych, potrzebę szukania oszczędności i wygodę pacjenta), natomiast w analizie wrażliwości testowano przeciwny scenariusz, w którym 100% pacjentów przyjmowało pembrolizumab w dawce 200 mg co 3 tygodnie przez cały okres leczenia. W obu ramionach pacjenci z grupy wysokiego ryzyka otrzymywali podawaną dożylnie cisplatynę w dawce 100 mg/m² co 3 tygodnie przez maksymalnie 3 cykle (powierzchnia ciała pacjenta - patrz rozdz. 7.1).

Względna intensywność dawki dla pembrolizumabu i cisplatyny w leczeniu okołooperacyjnym została ustawiona na 100%, ponieważ w modelu uwzględniono dokładne odsetki pacjentów otrzymujących każdy cykl leczenia, a zatem zastosowano podejście, które pośrednio uwzględnia wszelkie pominięte dawki. W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów, którzy otrzymali poszczególne cykle leczenia okołooperacyjnego w badaniu KEYNOTE-689.

Tab. 25. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali każdy zaplanowany cykl leczenia w grupie PEM+SoC w badaniu KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥1).*

Cykl	Tydzień	PEM Q3W neoadj.	PEM Q3W adj.	PEM Q6W adj.	CIS adj
1 neoadj.	0	■			
2 neoadj.	3	■			
1 adj.	13		■	■	■
2 adj.	16		■	■	■
3 adj.	19		■		■
4 adj.	22		■	■	
5 adj.	25		■		
6 adj.	28		■	■	
7 adj.	31		■		
8 adj.	34		■	■	
9 adj.	37		■		

Cykl	Tydzień	PEM Q3W neoadj.	PEM Q3W adj.	PEM Q6W adj.	CIS adj
10 adj.	40		■	■	
11 adj.	43		■		
12 adj.	46		■	■	
13 adj.	49		■		
14 adj.	52		■	■	
15 adj.	55		■		
% pacjentów (BC)		■	■	■	■
% pacjentów (SA)		■	■	■	■

CPS - łączny wynik pozytywny; Q#W - co # tygodni; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe. * W populacji pacjentów, którzy przyjęli 1. cykl leczenia danym składnikiem. ** Za pierwszy cykl pembrolizumabu 400 mg Q6W w leczeniu adjuwantowym przyjęto dawkę 200 mg Q3W.

Tab. 26. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali każdy zaplanowany cykl leczenia w grupie SoC w badaniu KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).*

Cykl	Tydzień	Cisplatyna (adjuwantowa)
1 neoadj.	0	0%
2 neoadj.	3	0%
1 adj.	7	■
2 adj.	10	■
3 adj.	13	■
4-15 adj.		
% pacjentów		■

CPS - łączny wynik pozytywny; Q#W - co # tygodni; SoC - leczenie standardowe. * W populacji pacjentów, którzy przyjęli 1. cykl leczenia danym składnikiem.

7.6.2 Kolejne linie leczenia (stan L/SR i IRP)

Uwzględniono wyłącznie schematy, dla których odnaleziono informacje na temat dawkowania i czasu leczenia w literaturze - pozostałe terapie wskazane przez ekspertów lub stosowane w badaniu KEYNOTE-689 rozlokowano proporcjonalnie.

W przypadku leków podawanych dożylnie z dawkowaniem opartym na masie ciała, powierzchni ciała lub AUC, liczbę mg wymaganych na infuzję obliczono na podstawie średniej masy ciała, GFR lub BSA pacjentów pochodzących z badania KEYNOTE-689 (patrz rozdz. 7.1).

Średni czas trwania leczenia w stanie L/SR przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-689 u pacjentów, u których L/SR

Tab. 28. Schematy dawkowania leków stosowanych w I i II linii leczenia HNSCC w stanie IRP.

Schemat	Lek	Dawkowanie	Tydzień rozpoczęcia leczenia*	ToT _{max} , tyg.	RDI	% otrzymywanych leków w ramach schematu	Źródła
Terapie pierwszej linii							
1	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1
	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1

Schemat	Lek	Dawkowanie	Tydzień rozpoczęcia leczenia*	ToT _{max} tyg.	RDI	% otrzymywanych leków w ramach schematu	Źródła
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	Lek	Dawkowanie	Tydzień rozpoczęcia leczenia*	ToT _{max} tyg.	RDI	% otrzymywanych leków w ramach schematu	Źródła
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	II	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	Lek	Dawkowanie	Tydzień rozpoczęcia leczenia*	ToT _{max} tyg.	RDI	% otrzymywanych leków w ramach schematu	Źródła
			I	■	■	■	
			I	■	■	■	
			■	■	■	■	
			■	■	■	■	
			I	■	■	■	
			I	■	■	■	
			I	■	■	■	
			I	■	■	■	
			I	■	■	■	
Terapie drugiej linii							
			I	■	■	■	
			I	■	■	■	

Schemat	Lek	Dawkowanie	Tydzień rozpoczęcia leczenia*	ToT _{max} tyg.	RDI	% otrzymywanych leków w ramach schematu	Źródła
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

Schemat	Lek	Dawkowanie	Tydzień rozpoczęcia leczenia*	ToT _{max} tyg.	RDI	% otrzymywanych leków w ramach schematu	Źródła
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Schemat	Lek	Dawkowanie	Tydzień rozpoczęcia leczenia*	ToT _{max} tyg.	RDI	% otrzymywanych leków w ramach schematu	Źródła
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

5-FU - 5-fluorouracyl; ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; RDI - względna intensywność dawki; ToT - czas trwania leczenia. * w stosunku do tygodnia wejścia do stanu IRP.

7.7 Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj. koszty zakupu leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia, koszty operacji i radioterapii, koszty kolejnych linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia i koszty opieki końca życia.

W analizie nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Biorąc pod uwagę wiek chorych w badaniu KEYNOTE-689 (średnia wieku chorych wyniosła 60 lat) oraz stan pacjenta, spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej oraz produktywności wydaje się niewielki.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w modelu dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych:
 - pembrolizumabu - dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ,
 - leków refundowanych - koszty leków dostępnych w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2025 r.; Komunikat DGL); koszty pozostałych leków przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ;
- koszty procedur medycznych:
 - programy lekowe - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 93/2025/DGL i 87/2025/DGL;
 - chemioterapia - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL;
 - katalog radioterapii - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 76/2025/DSOZ;
 - leczenie szpitalne - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ;
 - ambulatoryjna opieka specjalistyczna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 60/2025/DSOZ;
 - podstawowa opieka zdrowotna - Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 47/2025/DSOZ.

Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia za 2025 rok (średnia arytmetyczna z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw). Cenę punktu szpitalnego przyjęto na podstawie Obwieszczeń Prezesa AOTMiT (1,96 PLN/punkt).

7.7.1 Koszty zakupu leków

W wariantcie analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) koszt pembrolizumabu przyjęto na poziomie █████ PLN/mg, a w wariantcie bez uwzględnienia RSS na poziomie 149,28 PLN/mg (zgodnie z wnioskowanymi cenami preparatu Keytruda®, patrz rozdz. 2).

Koszty leków w ramach chemioterapii przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (dane za wrzesień 2025 r. (Komunikat DGL).

Wielkość opakowań leków stosowanych w programach lekowych odpowiada zalecanemu dawkowaniu (tj. zazwyczaj opakowania zostają zużyte w całości), natomiast w przypadku chemioterapii koszty większości leków przyjęto na podstawie średniego kosztu rozliczenia 1 mg, w związku z czym w analizach nie testowano możliwości dzielenia fiolek.

W Tab. 29 przedstawiono koszty leków (PLN/mg) przyjęte w niniejszej analizie.

Tab. 29. Koszt zakupu leków.

Lek	Koszt NFZ / NFZ + pacjent, PLN/mg
pembrolizumab - z RSS	■
pembrolizumab - bez RSS	149,2760
niwolumab	67,7218
cetuksymab	8,1166
karboplatyna	0,2521
cisplatyna	0,6285
docetaksel	1,1970
fluorouracyl	0,0130
metotreksat	0,0593
paklitaksel	0,3959
gemcytabina	0,0710
pemetreksed	0,4284

7.7.2 Koszty podania leków

Przyjęto, że podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach programów lekowych (pembrolizumab, niwolumab) będzie odbywać się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 93/2025/DGL (Tab. 30).

Podanie leków dożylnych finansowanych ze środków publicznych w ramach chemioterapii będzie odbywać się w ramach świadczenia: „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL (Tab. 30).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,87 PLN/pkt zarówno w przypadku programów lekowych, jak i chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 30. Koszt podania leków.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN/podanie
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,87	910,17
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	1,87	729,30

7.7.3 Koszty monitorowania leczenia

Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego przyjęto na podstawie kosztu diagnostyki w programie leczenia chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem. Koszt świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 87/2025/DGL (Tab. 31).

Dla schematów stosowanych w ramach chemioterapii koszt monitorowania leczenia przyjęto na podstawie kosztu okresowej oceny skuteczności chemioterapii, który przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2025/DGL (Tab. 49). Zgodnie z zarządzeniem świadczenie może być rozliczane nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. Przyjęto zatem rozliczenie świadczenia raz na 2 miesiące (średnia częstotliwość).

Uwzględniono wycenę punktu na poziomie 1,87 PLN/pkt zarówno w przypadku programów lekowych, jak i chemioterapii (NFZ Informator o umowach).

Tab. 31. Koszty monitorowania leczenia.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN/rok
5.08.08.0000133	Diagnostyka w programie leczenia chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem	2 956,00	1,87	5 527,72
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,87	505,65

7.7.4 Koszty operacji

W przypadku leczenia operacyjnego przyjęto koszt hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z dwóch grup JGP: C01 (Rozległe operacje nowotworów jamy ustnej, gardła i krtani z rekonstrukcją) i C110 (Kompleksowe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani w rozpoznaniach nowotworów złośliwych). Koszt leczenia operacyjnego oszacowano jako średnia kosztów hospitalizacji ważona liczbą wystąpień w 2023 roku wg statystyk JGP, które przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ. Średni koszt operacji wyniósł 54 496,66 PLN.

Tab. 32. Koszty operacji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Udział	Koszt, PLN
5.51.01.0003001	C01 Rozległe operacje nowotworów jamy ustnej, gardła i krtani z rekonstrukcją	29 857,00	1,96	87%	58 519,72
5.51.01.0003074	C110 Kompleksowe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani w rozpoznaniach nowotworów złośliwych	13 510,00	1,96	13%	26 479,60
Średnia					54 496,66

Zgodnie z badaniem KEYNOTE-689 [REDACTED] pacjentów w grupie PEM+SoC i [REDACTED] pacjentów w grupie SoC przejdzie pierwszą operację.

7.7.5 Koszty radioterapii

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (APD Keytruda) w ramach radioterapii nowotworów głowy i szyi najczęściej zalecana jest teleradioterapia z modulacją intensywności dawki (ang. *Intensity-Modulated Radiotherapy*, IMRT). Koszt świadczenia przypisano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ 76/2025/DSOZ.

Tab. 33. Koszty radioterapii.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN
5.07.01.0000012	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	16 389,00	1,59	26 058,51

W modelu radioterapia podawana jest chorym na wczesnych etapach zaawansowania nowotworu, w związku z czym przyjęto brak kosztów hospitalizacji czy zakwaterowania chorych w celu podania radioterapii.

Zgodnie z badaniem KEYNOTE-689 [REDACTED] pacjentów w grupie PEM+SoC i [REDACTED] pacjentów w grupie SoC będzie leczonych za pomocą radioterapii adjuwantowej.

7.7.6 Koszty leczenia w stanie L/SR

Zgodnie z wynikami badania ankietowego w przypadku wystąpienia nawrotu miejscowego lub uleczalnego (L/SR) u [REDACTED] pacjentów zostanie przeprowadzona operacja, [REDACTED] pacjentów będzie leczonych za pomocą radioterapii, a [REDACTED] pacjentów w grupie PEM+SoC i [REDACTED] pacjentów w grupie SoC będzie stosowało terapie systemowe (analiza podstawowa). Z kolei na podstawie badania KEYNOTE-689 u [REDACTED] pacjentów zostanie przeprowadzona operacja, [REDACTED] pacjentów będzie leczonych za pomocą radioterapii, a [REDACTED] pacjentów w grupie PEM+SoC i [REDACTED] pacjentów w grupie SoC będzie stosowało terapie systemowe (analiza wrażliwości). Koszty operacji i radioterapii przyjęto zgodnie z wyceną przedstawioną w rozdz. 7.7.4 i 7.7.5.

Tab. 34. Odsetek operacji i radioterapii przeprowadzanych w stanie L/SR (populacja CPS ≥ 1).

Wariant	Operacja	Radioterapia	Źródło
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	Badanie ankietowe
SA	[REDACTED]	[REDACTED]	KEYNOTE-689

Koszty nabycia i podania terapii systemowych oraz monitorowania leczenia w stanie L/SR zastosowano jako koszt jednorazowy przy wejściu do stanu L/SR.

Udziały w rynku poszczególnych terapii systemowych stosowanych w stanie L/SR przedstawiono w tabeli poniżej. Koszty zakupu leków, podania leków i monitorowania leczenia przedstawiono w rozdziałach powyżej.

Tab. 35. Udział w rynku poszczególnych terapii systemowych stosowanych w stanie L/SR (populacja CPS ≥ 1).

L/SR	Badanie ankietowe			KEYNOTE-689 (25.07.2024)**		
	PEM+SoC	PEM+SoC	SOC	PEM+SoC	PEM+SoC	SOC
	IO - Tak	IO - Nie*	IO - Tak	IO - Tak	IO - Nie*	IO - Tak
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
██████████	██	██	██	██	██	██
Łącznie	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

CPS - łączny wynik pozytywny; IO - immunoterapia; L/SR - nawrót miejscowy lub uleczalny; PEM - pembrolizumab; SOC - leczenie standardowe. * Udziały w rynku w grupie niekwalifikującej się do IO są równe obserwowanym w grupie kwalifikującej się do IO, ale z proporcjonalną redystrybucją udziałów terapii zawierających IO do innych terapii. ** Udziały w rynku schematów leczenia systemowego w stanie L/SR pochodzą z badania KEYNOTE-689 od pacjentów, u których L/SR było pierwszym zdarzeniem w stanie EF. Przyjęto taki sam zestaw opcji terapeutycznych, jak w przypadku pierwszego rzutu leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC - udział w rynku innych schematów leczenia systemowego stosowanych w badaniu KEYNOTE-689 został rozdzielony między schematy wymienione powyżej.

7.7.7 Koszty leczenia w stanie IRP

Koszty nabycia i podania leków oraz monitorowania leczenia związane z kolejnymi terapiami w stanie IRP (pierwszego i drugiego rzutu) zostały zastosowane jako koszt jednorazowy w momencie wejścia do stanu IRP. Założono, że pacjenci, którzy weszli do stanu IRP, otrzymywali aktywne leczenie pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC, a

Tab. 38. Tygodniowe zużycie zasobów w stanie EF.

Parametr	Rok 1 - PEM+SoC		Rok 1 - SoC		Lata 1-5 PEM+SoC i SoC		Lata 5+** PEM+SoC i SoC	
	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość
TK	1	1	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1	1	1

TK - tomografia komputerowa; EF - stan wolny od zdarzeń; PEM - pembrolizumab; SoC - leczenie standardowe. * Założono, że podstawowe badania laboratoryjne wykonywane są przy okazji wizyt u onkologa lub u lekarza POZ.

Zużycie zasobów w stanie L/SR i IRP oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego - patrz tabela poniżej.

Tab. 39. Tygodniowe zużycie zasobów w stanie L/SR i IRP.

Zasoby	L/SR		IRP (przed progresją)		IRP (po progresji)	
	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość	Pacjenci	Częstość
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1
TK	1	1	1	1	1	1

Koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego - patrz tabela poniżej.

Tab. 40. Jednorazowe koszty zużycia zasobów.

Zasoby	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN	Źródło
Wizyta u onkologa	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,90	83,78	60/2025/DSOZ
Wizyta u chirurga	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,85	81,40	60/2025/DSOZ
Wizyta u stomatologa	Badanie lekarskie kontrolne	63,00	1,88	118,57	44/2025/DSOZ
Wizyta u psychologa	Świadczenia psychologiczne	8,40	16,04	134,70	18/2025/DSOZ
Wizyta u dietetyka	Konsultacja dietetyczna	66,79	1,00	66,79	47/2025/DSOZ
Wizyta u logopedy	Z75 Świadczenia logopedyczne (Leczenie/ ćwiczenia wymowy - inne)	46,00	1,82	83,72	60/2025/DSOZ
Leczenie bólu	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	1,82	80,08	60/2025/DSOZ
TK	TK: badanie dwóch okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowym	436,00	1,51	658,36	132/2024/DSOZ
Transfuzja	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00	1,96	529,20	57/2025/DSOZ

7.7.9 Koszty zdarzeń niepożądanych

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wymagały hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego. W poniższej tabeli przedstawiono koszt grup JGP rozliczanych w przypadku leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych na podstawie Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ. Wycenę 1 punktu szpitalnego przyjęto na poziomie 1,96 na podstawie Obwieszczeń Prezesa AOTMiT. W przypadku zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji przypisano koszt 1 wizyty u onkologa na poziomie 83,78 PLN (rozdz. 7.7.8).

W przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami krwi uwzględnionych w modelu tj. niedokrwistości, obniżonej liczby limfocytów, neutrofili i białych krwinek przyjęto, że leczenie będzie wymagać hospitalizacji rozliczanej w ramach jednej z trzech grup JGP: S05, S06, S07: zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni. Koszt zdarzeń oszacowano jako średnią ważoną kosztów hospitalizacji w

grupach JGP (na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ) i liczby hospitalizacji w 2023 r. (Statystyki NFZ).

Tab. 41. Koszt leczenia zaburzeń krwi.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Udział	Koszt, PLN
5.51.01.0016005	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	9 862,00	1,96	43%	19 329,52
5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	2 988,00	1,96	47%	5 856,48
5.51.01.0016007	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	417,00	1,96	11%	817,32
Średnia ważona					11087,44

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 42. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN
Niedokrwistość	S05/S06/S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni	5657	1,96	11 087,44
Dysfagia	F06 Średnie i endoskopowe zabiegi górnego odcinka przewodu pokarmowego*	3754	1,96	7 357,84
Hipokaliemia	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2957	1,96	5 795,72
Hiponatremia	K25 Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2957	1,96	5 795,72
Zmniejszona liczba limfocytów	S05/S06/S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni	5657	1,96	11 087,44
Zmniejszona liczba neutrofili	S05/S06/S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni	5657	1,96	11 087,44
Zapalenie płuc	D48 Zapalenie płuc	1602	1,96	3 139,92
Popromienne uszkodzenie skóry	J49 Łagodne choroby dermatologiczne	1594	1,96	3 124,24
Zapalenie jamy ustnej	C57 Inne choroby gardła, uszu i nosa	1299	1,96	2 546,04
Spadek masy ciała	K25 wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	2957	1,96	5 795,72

Zdarzenie niepożądane	Grupa JGP	Wartość punktowa	Wycena punktu, PLN	Koszt, PLN
Zmniejszona liczba białych krwinek	S05/S06/S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni / > 1 dnia / < 2 dni	5657	1,96	11 087,44

7.7.10 Koszty opieki paliatywnej

Pacjenci leczeni w ramach opieki paliatywnej objęci są opieką hospicyjną. Odsetki pacjentów leczonych w hospicjum domowym, ambulatoryjnym i stacjonarnym oraz wartość udzielonych świadczeń przyjęto na podstawie danych z załącznika IV.7.2 do uchwały nr 6/2025/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2025 r. Średni koszt opieki paliatywnej oszacowano na 6 626,50 PLN/pacjent.

Tab. 43. Koszt opieki paliatywnej (Zarządzenie Prezesa NFZ 54/2024/DSOZ, Wilczkowski 2024, NFZ Informatora o Umowach).

Świadczenia udzielane w warunkach:	Liczba pacjentów	Udział pacjentów	Wartość udzielonych świadczeń, PLN
stacjonarnych	45 681	36%	1 054 625 390
ambulatoryjnych	11 914	9%	7 642 210
domowych	69 610	55%	846 493 060
Średni koszt na pacjenta, PLN/pacjent			6 624,50

7.7.11 Koszty badania poziomu ekspresji PD-L1

W modelu nie uwzględniono kosztów badania poziomu ekspresji PD-L1 – wszyscy pacjenci powinni być zbadani pod kątem poziomu ekspresji PD-L1 przed podjęciem decyzji o rodzaju stosowanego leczenia (koszt nieróżnicujący).

7.8 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej – 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizie wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

7.9 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych (Tab. 44) i kosztowych (Tab. 45).

Tab. 44. Podsumowanie kluczowych założeń modelu i uzasadnień analizy podstawowej.

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	Chorzy z resekcyjnym HNSCC w stadium III/IVA i CPS ≥ 1	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem i badaniem KEYNOTE-689.	7.1
Struktura modelu	Model Markowa	Model Markowa ułatwia wykorzystanie danych dotyczących przeżycia OS i EFS z badania KEYNOTE-689 i jest zgodny z innymi modelami w chorobach onkologicznych na wczesnych etapach zaawansowania.	7.2
Horyzont czasowy	Dożywotni (40,1-letni; do 100 lat)	Uznany za wystarczająco długi, aby uchwycić istotne różnice w przyszłych kosztach lub wynikach pomiędzy grupami	5
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)	Ze względu na brak istotnych kosztów ponoszonych przez chorego, perspektywa wspólna, tj. NFZ i pacjenta, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego; AOTMiT 2016 i Rozporządzenie MZ.	4
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	AOTMiT 2016 i Rozporządzenie MZ	7.8
Cenzurowanie	Ostatnia ocena choroby	Zgodnie z zasadą cenzurowania dla EFS w badaniu KEYNOTE-689. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano cenzurowanie zgodne z ostatnią datą, w której było wiadomo, że pacjent żyje (zasada cenzurowania dla OS w badaniu KEYNOTE-689).	7.3.1.3
Funkcje parametryczne	Dopasowywane osobno do każdej grupy	Lepsze dopasowanie. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano wspólne dopasowanie do obu grup przy założeniu proporcjonalnego hazardu ze stałym w czasie lub zmiennym efektem leczenia.	7.3.1.1
Przejścia EF → L/SR / EF → IRP / EF → zgon		Najlepsze dopasowanie statystyczne i wizualne oraz wiarygodność kliniczna. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano inne zestawy rozkładów.	7.3.1.2
Przejścia L/SR → IRP i L/SR → zgon	Rozkład wykładniczy	Powszechnie stosowane podejście w przypadku przejść ze stanów pośrednich.	7.3.2
Przejście IRP → zgon	Rozkład wykładniczy	Powszechnie stosowane podejście w przypadku przejść ze stanów pośrednich. W scenariuszowej analizie wrażliwości na podstawie udziałów w rynku terapii 1 linii leczenia przerzutowego HNSCC.	7.3.3
Założenie o wyleczeniu	Nie	Ścieżka pacjenta opisana funkcjami parametrycznymi. Założenie o wyleczeniu testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.	7.3.1.2

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Zanikanie efektu	Nie	Udowodnione utrzymywanie się efektu leczenia po zakończeniu terapii na podstawie danych literaturowych. Zanikanie efektu testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości.	7.3.1.6
Zdarzenia niepożądane	Uwzględniono ZN ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup	Wybrane ZN mają największy wpływ na koszty i QALY.	7.4
Użyteczności stanów zdrowia	W stanie EF, L/SR i IRP przed progresją na podstawie badania KEYNOTE-689 niezależnie od przyjmowanego leczenia przeliczone z użyciem polskich norm użyteczności. W stanie IRP po progresji na podstawie badania EXTREME.	KEYNOTE-689, Golicki 2010, NICE TA473	7.4
Utrata użyteczności z powodu ZN	Jednorazowe zmniejszenie QALY stosowane w pierwszym cyklu modelowym	Podobnie, jak w innych wnioskach onkologicznych. Różnica użyteczności w stanie EF bez ZN ≥ 3 stopnia oraz użyteczności w stanie EF bez względu na występowanie ZN na podstawie badania KEYNOTE-689.	7.5.3
Utrata użyteczności wraz z wiekiem.	Nie	Brak zaleceń w AOTMiT 2016 i Rozporządzeniu MZ. Testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości zgodnie z zaleceniami NICE 2022.	7.5.2
Kolejne terapie przeciwnowotworowe	Listę kolejnych terapii i udziały w rynku oparto na podstawie badania ankietowego, dawkowanie i czas leczenia - na podstawie danych literaturowych.	Dane oparte na opinii ekspertów klinicznych najlepiej odpowiadają aktualnej praktyce klinicznej w Polsce. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano udziały w rynku na podstawie badania KEYNOTE-689.	7.3.3.2, 7.7.6, 7.7.7
Względna intensywność dawkowania (RDI)	W leczeniu okołooperacyjnym - nie, w kolejnych liniach - tak.	W modelu uwzględniono dokładne odsetki pacjentów otrzymujących każdy cykl leczenia okołooperacyjnego na podstawie badania KEYNOTE-689.	7.6
Dawkowanie PEM 200 mg Q3W vs 400 mg Q6W	0% vs 100%	O mniejszej częstotliwości podawania leku może decydować obciążenie oddziałów onkologicznych, oszczędności, wygoda pacjenta.	7.6.1

Kategoria	Założenie w analizie podstawowej	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
		W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano odwrotny stosunek 100% vs 0%.	
Zużycie zasobów w stanach EF, L/SR i IRP	Na podstawie badania ankietowego	Najlepiej odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce.	7.7.8

EF - stan bez zdarzeń; L/SR - miejscowy lub uleczalny nawrót; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; PEM - pembrolizumab; ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 45. Podsumowanie parametrów kosztowych.

Parametry	NFZ/NFZ+pacjent
Koszty zakupu leków, PLN/mg	
pembrolizumab - z RSS	
pembrolizumab - bez RSS	149,2760
niwolumab	67,7218
cetuksymab	8,1166
karboplatyna	0,2521
cisplatyna	0,6285
docetaksel	1,1970
fluorouracyl	0,0130
metotreksat	0,0593
paklitaksel	0,3959
gemcytabina	0,0710
pemetreksed	0,4284
Koszty podania leków, PLN/podanie	
Program lekowy	910,17
Chemioterapia	729,30
Koszty monitorowania leczenia, PLN/rok	
Program lekowy, PLN/rok	5 527,72
Chemioterapia, PLN/2 mies.	505,65
Koszty procedur	
Operacja	54 496,66
Radioterapia	26 058,51
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych - hospitalizacja	
Niedokrwistość	11 087,44
Dysfagia	7 357,84
Hipokaliemia	5 795,72
Hiponatremia	5 795,72
Zmniejszona liczba limfocytów	11 087,44
Zmniejszona liczba neutrofili	11 087,44
Zapalenie płuc	3 139,92
Popromienne uszkodzenie skóry	3 124,24
Zapalenie jamy ustnej	2 546,04
Spadek masy ciała	5 795,72
Zmniejszona liczba białych krwinek	11 087,44
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych w ambulatorium	83,78 PLN
Koszt opieki paliatywnej, PLN	6 624,50
Koszt badania poziomu ekspresji PD-L1, PLN	0,00

7.10 Walidacja modelu

Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili zarówno walidację wewnętrzną, jak i zewnętrzną. Ponadto, przeprowadzono walidację konwergencji.

7.10.1 Weryfikacja

Aby zweryfikować wyniki modelu kosztów-efektywności, zastosowano procedury kontroli jakości w celu zapewnienia, że obliczenia matematyczne są wykonane prawidłowo i są spójne ze specyfikacjami modelu, a wartości wejściowe parametrów są prawidłowo wypełniane w całym modelu.

7.10.2 Walidacja wewnętrzna

Oceniono wewnętrzną trafność modelu poprzez porównanie modelowanych wyników w zakresie skuteczności z oryginalnymi źródłami, z których pochodziły dane wejściowe dotyczące skuteczności. Niniejszy model ekonomiczny został opracowany przy użyciu danych z pierwszej analizy okresowej badania KEYNOTE-689 (data odcięcia: 25 lipca 2024 r.; mediana okresu obserwacji 166,6 tyg. w populacji całkowitej). Prognozowane krzywe EFS i OS dla obu ramion badania KEYNOTE-689 zostały zestawione z obserwowanymi krzywymi Kaplana-Meiera dla EFS i OS, aby zapewnić dobre dopasowanie krzywych w okresie badania. Podobne porównania przeprowadzono między przewidywanymi i obserwowanymi krzywymi dla każdego indywidualnego przejścia ze stanu EF (tj. EF do L/SR, EF do IRP i EF do zgonu), stanu L/SR (tj. L/SR do IRP i L/SR do zgonu) oraz stanu IRP (tj. IRP do zgonu).

7.10.3 Walidacja zewnętrzna

Przewidywania modelu porównano z obserwowanymi danymi z badania zewnętrznego. W szczególności, dane z opublikowanego obserwacyjnego badania kohortowego przeprowadzonego w populacji chorych z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC (Oguejiofor 2025) zostały wykorzystane do walidacji prognoz OS w ramieniu SoC.

7.10.4 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi;
- publikacje w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 15 grudnia 2025 r. zidentyfikowano 1 abstrakt konferencyjny spełniający kryteria włączenia do przeglądu (patrz. 13.1.).

W analizie Qian 2025 zastosowano taki sam model ekonomiczny, jak w niniejszej analizie, tj. model Markowa z czterema stanami zdrowia (EF, L/SR, IRP, zgon), gdzie dane dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz jakości życia oparto na wynikach badania KEYNOTE-689. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w USA w horyzoncie dożywotnym przy zastosowaniu 3% stóp dyskontowych. Otrzymany współczynnik ICUR w populacji CPS ≥ 1 na poziomie 55 863 USD/QALY wskazuje na wysoką opłacalność PEM+SoC vs SoC przy progu wynoszącym 150 tys. USD/QALY. Warto zauważyć, że aż 96% iteracji w PSA dało wyniki poniżej progu opłacalności.

Tab. 46. Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego w USA dla PEM+SoC vs SoC w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 (Qian 2025).

Parametr	PEM+SoC	SoC
Koszty całkowite, USD	201 679	119 368
- koszty w stanie EF, USD	162 273	50 671
- koszty w stanach LR/IRP, USD	11 723	40 939
- koszty ZN i monitorowania choroby w stanie EF, USD	11 585	10 091
- koszty monitorowania choroby w stanie LR/IRP i opieki paliatywnej, USD	16 099	17 667
QALY	7,12	5,65
LYG	8,77	7,00
ICUR, USD/QALY	55 863	
ICER, USD/LYG	46 406	

LYG - zyskane lata życia; QALY - zyskane lata życia skorygowane o jakość; USD - dolar amerykański.

7.11 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na trzy sposoby: poprzez scenariuszowe analizy wrażliwości (ang. *scenarion analysis*) (patrz rozdz. 7.11.1), jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *one-way sensitivity analysis*, OWSA; patrz rozdz. 7.11) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.11.3).

7.11.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano alternatywne horyzonty czasowe, 0% stopy dyskontowe, alternatywne rozkłady związane z oszacowaniem prawdopodobieństw przejść między stanami, alternatywny sposób szacowania prawdopodobieństwa przejścia IRP → zgon, alternatywną regułę cenzurowania, założenie o wyleczeniu, założenie o zanikaniu efektu leczenia, alternatywne użyteczności stanów zdrowia, brak uwzględnienia względnej intensywności dawkowania w stanach nawrotu (RDI), dawkowanie PEM 200 mg Q3W w każdym cyklu, alternatywny udział w rynku terapii kolejnych linii. Szczegółowy opis wykonanych scenariuszy znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (patrz rozdz. 8.2) oraz w modelu ekonomicznym (arkusz „DSA_Poland”).

7.11.2 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości zostały przeprowadzone poprzez zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą (zmieniając parametry w zakresie zmienności parametru klinicznego (95% CI) lub ekonomicznego w zakresie zmienności $\pm 20\%$), jedno po drugim, podczas gdy wszystkie inne parametry pozostały niezmienione względem scenariusza podstawowego. Szczegółowy opis jednokierunkowej analizy wrażliwości znajduje się w tabelach razem z wynikami analizy wrażliwości (patrz rozdz. 8.2) oraz w modelu ekonomicznym (arkusz „DSA_Poland”).

7.11.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji, symulacja Monte-Carlo). Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy. Liczbę iteracji wybrano tak, aby wiarygodnie oszacować wyniki modelu (średnie i CI) w oparciu o PSA. W każdej iteracji dane wejściowe modelu podstawowego były wybierane losowo z rozkładów określonych w tabeli poniżej.

Niepewność w prawdopodobieństwach przejść ze stanów EF, L/SR i IRP została przedstawiona przy użyciu wielowymiarowych rozkładów normalnych (lub jednowymiarowych rozkładów normalnych dla wykładniczych wskaźników L/SR → IRP, L/SR → zgon i IRP → zgon), ponieważ rozkład ten wiarygodnie opisuje rozkład próby dla średniej dla wielu zmiennych.

Do wykładniczych wskaźników niepowodzenia OS i PFS dla terapii referencyjnych w nawrotowym/przerzutowym HNSCC zastosowano rozkłady normalne. Rozkłady log-normalne przyjęto dla HR dla OS i PFS dla innych terapii nawrotowego/przerzutowego HNSCC w porównaniu z każdą terapią referencyjną.

Rozkłady gamma przyjęto dla kosztów leczenia, podania leków i zdarzeń niepożądanych, które mogą wynosić od zera do nieskończoności.

Rozkłady beta przyjęto dla użyteczności stanów zdrowia, aby odzwierciedlić ich oczekiwany zakres od 0 do 1. Dla utraty użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi zastosowano rozkład normalny.

W miarę dostępności błąd standardowy wybranego rozkładu pochodził z tego samego źródła danych co średnia wartość. W przypadku braku danych o zmienności kosztów stanu zdrowia, przyjęto, że błąd standardowy dla każdego parametru kosztu jest równy 20% wartości średniej.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-żyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim analizowana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

Tab. 47. Dane wejściowe do PSA (populacja CPS ≥ 1).

Parametr wejściowy		Rozkład	Średnie wartości	SE

Parametr wejściowy		Rozkład	Średnie wartości	SE
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 17	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 18	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 32	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 33	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 38 [REDACTED] Tab. 40	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 39 [REDACTED] Tab. 40	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 32	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 33	
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 39 [REDACTED] Tab. 40	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 43	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Tab. 30	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		

Parametr wejściowy		Rozkład	Średnie wartości	SE
██████	████████████████████	██████	Tab. 42	████████████████████ ██████████
██████ ████████	████████████████████	██████	██████████	████████████████████
	████████████████████	██████		████████████████████
	████████████████████	██████		████████████████████
	████████████████████	██████		████████████████████
	████████████████████	██████		██████████

EF - stan wolny od zdarzeń; HR - hazard względny; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; L/SR - nawrót miejscowy lub możliwy do leczenia; MV - wielowymiarowy; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji; PSA - probabilistyczna analiza wrażliwości; SE - błąd standardowy; ZN - zdarzenie niepożądane.

7.12 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną pembrolizumabu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **244 821 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i analizy wrażliwości.

8 Wyniki analizy

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki porównania PEM+SoC i SoC w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 w wariancie z RSS i bez RSS.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, jednokierunkowej, scenariuszowej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.8) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych wariantów jednokierunkowej i scenariuszowej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.12).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) oraz kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu PEM+SoC w porównaniu do stosowania SoC.

8.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z resekcyjnym HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 leczenie okołooperacyjne PEM+SoC vs SoC pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] lat oraz [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość. Jednocześnie stosowanie PEM+SoC generuje w horyzoncie dożywotnym większe wydatki w porównaniu do SoC - wyższe o [REDACTED] w wariancie z RSS i [REDACTED] w wariancie bez RSS.

W wariancie z RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia wynosi [REDACTED], a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość - [REDACTED].

W wariancie bez RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia wynosi 145 863 PLN/LYG, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 164 384 PLN/QALY.

Podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

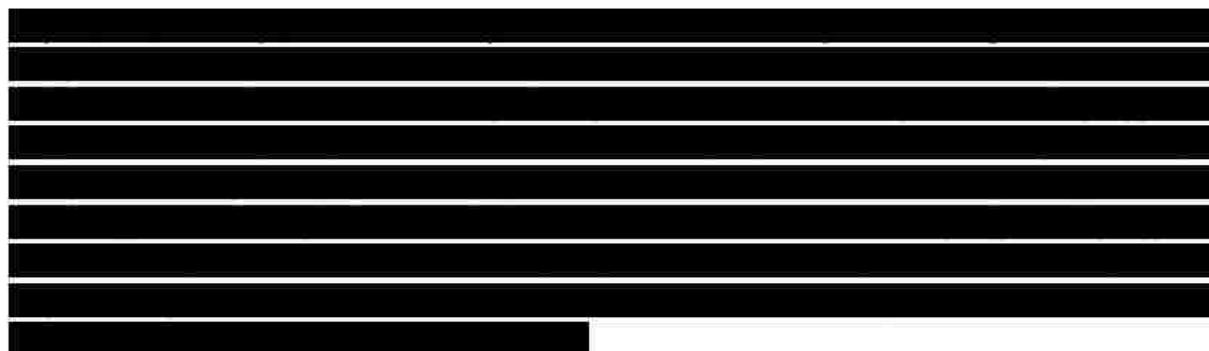
Tab. 48. Wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS i bez RSS: PEM+SoC vs SoC.

Parametr	PEM+SoC	SoC	PEM+SoC vs SoC
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant z RSS			
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	-	-	[REDACTED]
ICER, PLN/LYG	-	-	[REDACTED]
Wariant bez RSS			
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	-	-	164 384
ICER, PLN/LYG	-	-	145 863

8.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości możliwe są zmiany kilku parametrów w ramach jednego, testowanego scenariusza. W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analiz dla scenariuszy mających największy wpływ na zmianę ICUR względem scenariusza podstawowego. W

tabeli dodano również oszacowane progowe ceny zbytu netto pembrolizumabu dla każdego ze scenariuszy.

The table content is completely redacted with black bars.

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości wskazują na stabilność modelu (brak znacznych odchyień ICUR względem scenariusza podstawowego) oraz opłacalność stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 (wszystkie wyniki znacznie poniżej progu opłacalności zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS).

Tab. 49. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS i bez RSS.

Nr	Nazwa scenariusza	Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
		ICUR, PLN/QALY	Zmiana BC	vs	ICUR, PLN/QALY	Zmiana BC	vs
BC							
1							
2							
3	Stymulacja dysfunkcji DM						
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							

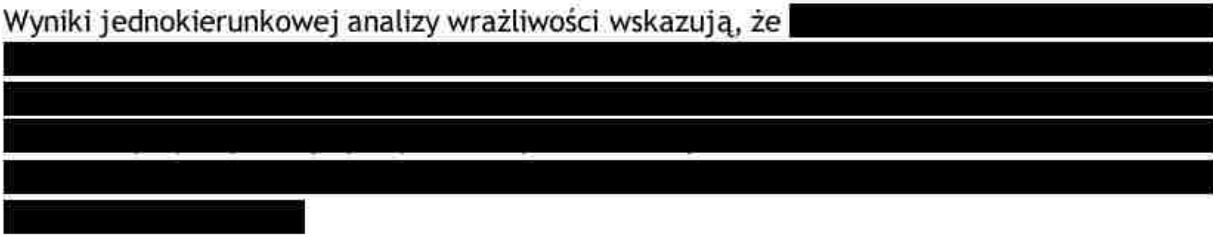
Nr	Nazwa scenariusza	Wariant z RSS			Wariant bez RSS	
		ICUR, PLN/QALY	Zmiana BC	vs	ICUR, PLN/QALY	Zmiana BC
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						

8.3 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowe analizy wrażliwości zostały przeprowadzone poprzez zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą, jedno po drugim, podczas gdy wszystkie inne parametry pozostały niezmienione względem scenariusza podstawowego. Parametry, które nie mogły być pojedynczo zmienione, jak np. parametry krzywych przeżycia, zostały wykluczone z jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Wyniki analizy wrażliwości dla parametrów mających największy wpływ na wartość ICUR zamieszczono w tabeli poniżej oraz na wykresach tornado poniżej.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że

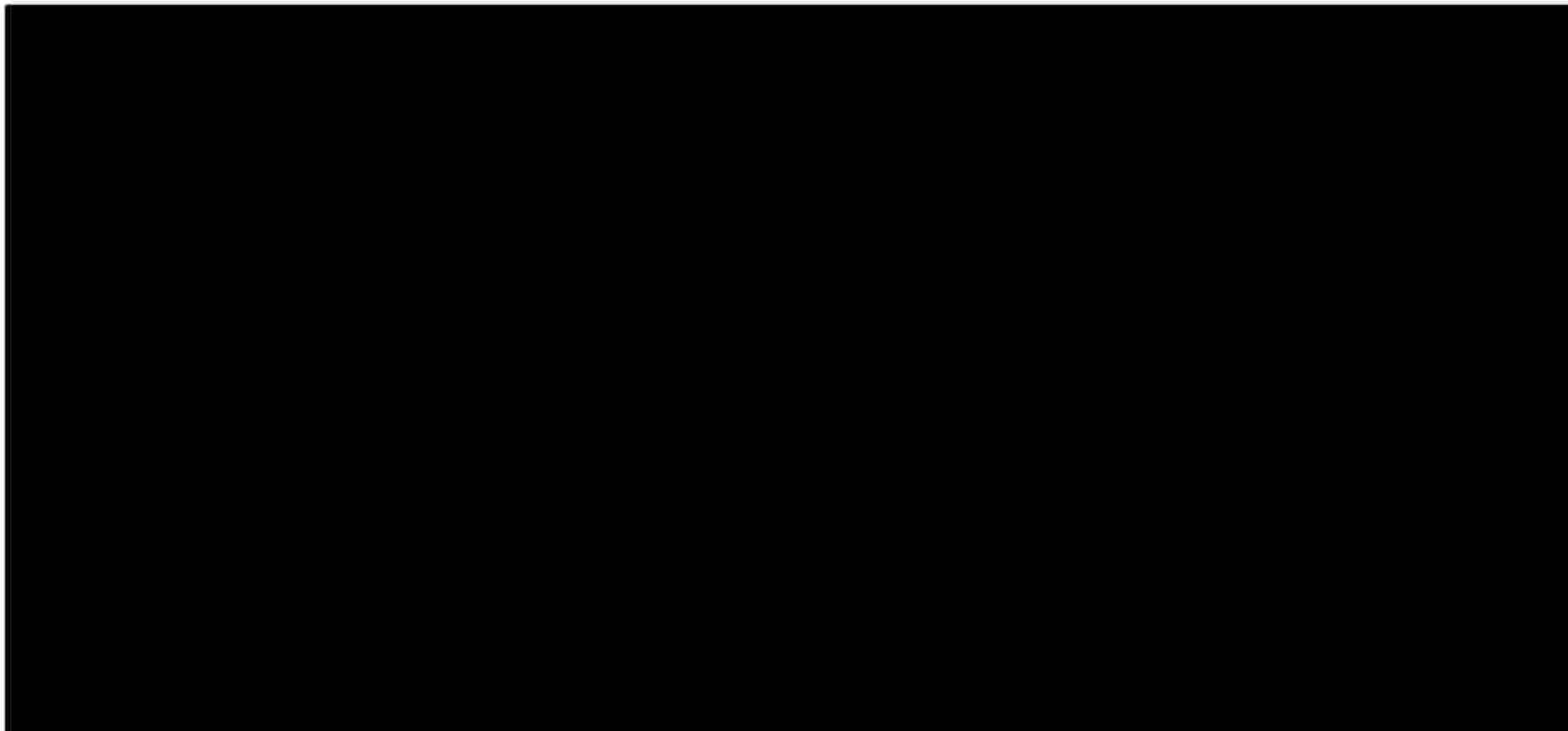
A large rectangular area of the document is completely redacted with black boxes, covering several lines of text and likely a table or figure.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują na stabilność modelu (brak znacznych odchyłeń ICUR względem scenariusza podstawowego) oraz opłacalność stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 (wszystkie wyniki znacznie poniżej progu opłacalności zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS).

Tab. 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS i bez RSS.

Zmiana parametrów wejściowych	Wariant z RSS			Wariant bez RSS		
	Dolna granica ICUR, PLN/QALY	Górna granica ICUR, PLN/QALY	Różnica w wynikach ICUR, PLN/QALY	Dolna granica ICUR, PLN/QALY	Górna granica ICUR, PLN/QALY	Różnica w wynikach ICUR, PLN/QALY
L/SR → zgon: log(rate) w rozkładzie wykładniczym w grupie SoC (95% CI: -4,80; -3,68)						
IRP → zgon: log(rate) w rozkładzie wykładniczym w grupie SoC (95% CI: -4,62; -3,06)						
IRP → zgon: log(rate) w rozkładzie wykładniczym w grupie PEM-SoC (95% CI: -4,77; -4,06)						
L/SR → zgon: log(rate) w rozkładzie wykładniczym w grupie PEM-SoC (95% CI: -5,44; -4,31)						
L/SR → IRP w rozkładzie wykładniczym w grupie SoC (95% CI: -7,92; -5,15)						
Użyteczność w stanie IRP po progresji (95% CI: 0,13; 0,90)						
L/SR → IRP w rozkładzie wykładniczym w grupie PEM-SoC (95% CI: -5,82; -4,51)						
Wkładnicze współczynniki ryzyka dla OS i PFS w leczeniu operacyjnym HNSCC (95% CI)						
Koszty operacji i radioterapii porównawczych (+20%): 11 625,96 PLN; 17 138,93 PLN						
Koszty podania leków (+20%)						

Ryc. 17. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie z RSS.



Ryc. 18. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie bez RSS.



8.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

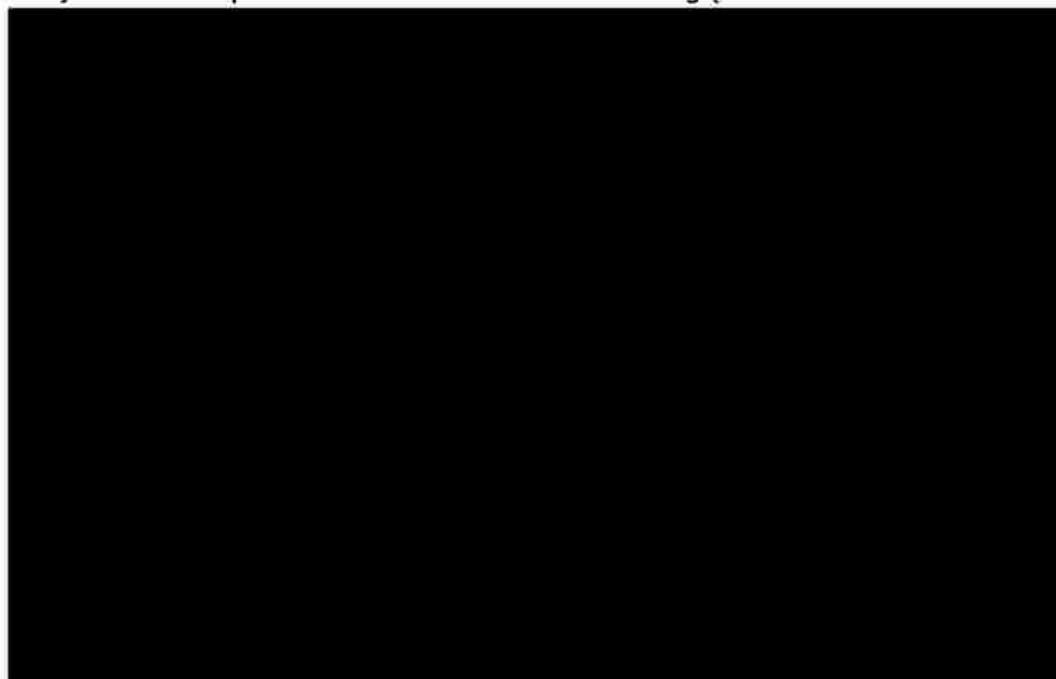
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu PEM+SoC w porównaniu z SoC wyniosła [REDACTED] w wariancie z RSS i [REDACTED] w wariancie bez RSS, natomiast średnia różnica QALY - [REDACTED]. Uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł [REDACTED] PLN/QALY w wariancie z RSS i 158,1 tys. PLN/QALY w wariancie bez RSS (Tab. 51).

Tab. 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z RSS i bez RSS: PEM+SoC vs SoC.

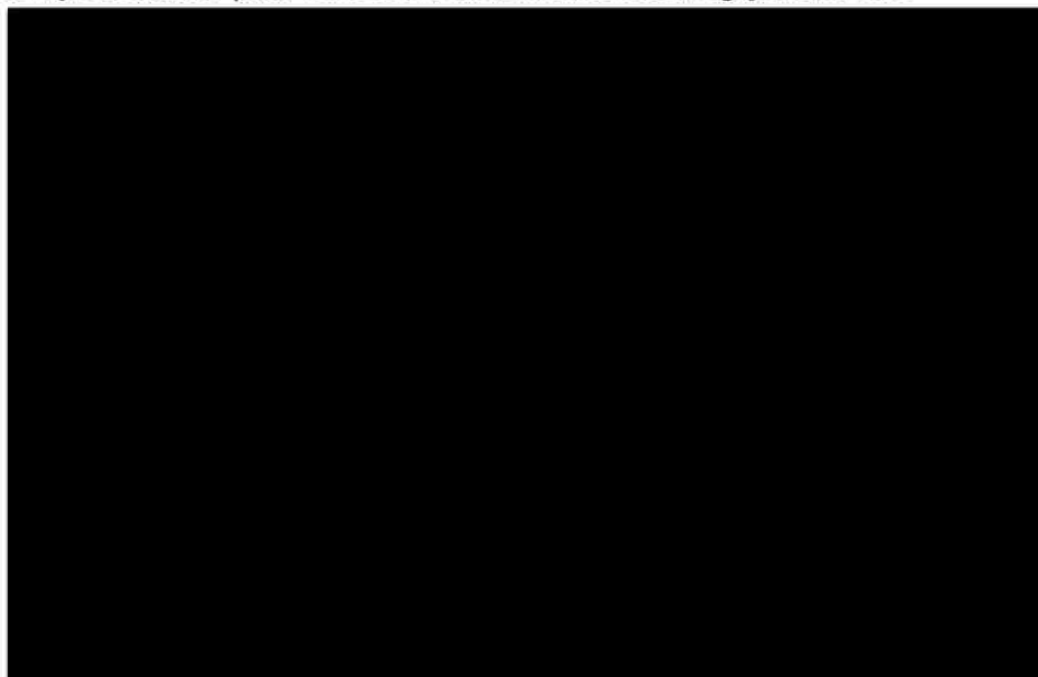
Parametr	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Δ koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Δ QALY	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY	[REDACTED]	158 075
% iteracji kosztowo efektywnych	[REDACTED]	[REDACTED]

Na wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia PEM+SoC w porównaniu z SoC (Ryc. 19, Ryc. 20).

Ryc. 19. Wykres scatter plot: PEM+SoC vs SoC. Analiza z uwzględnieniem RSS.

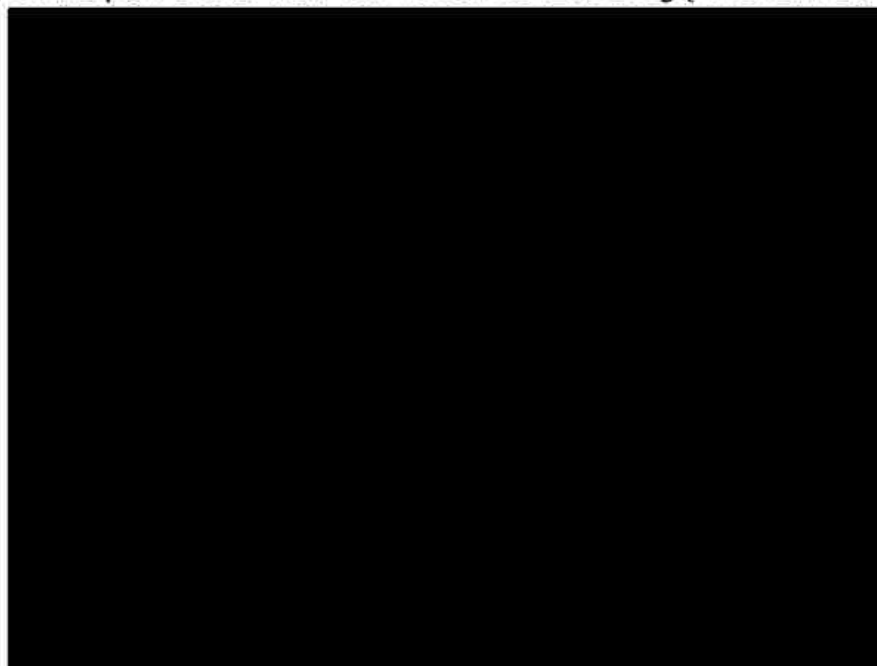


Ryc. 20. Wykres *scatter plot*: PEM+SoC vs SoC. Analiza bez uwzględnienia RSS.

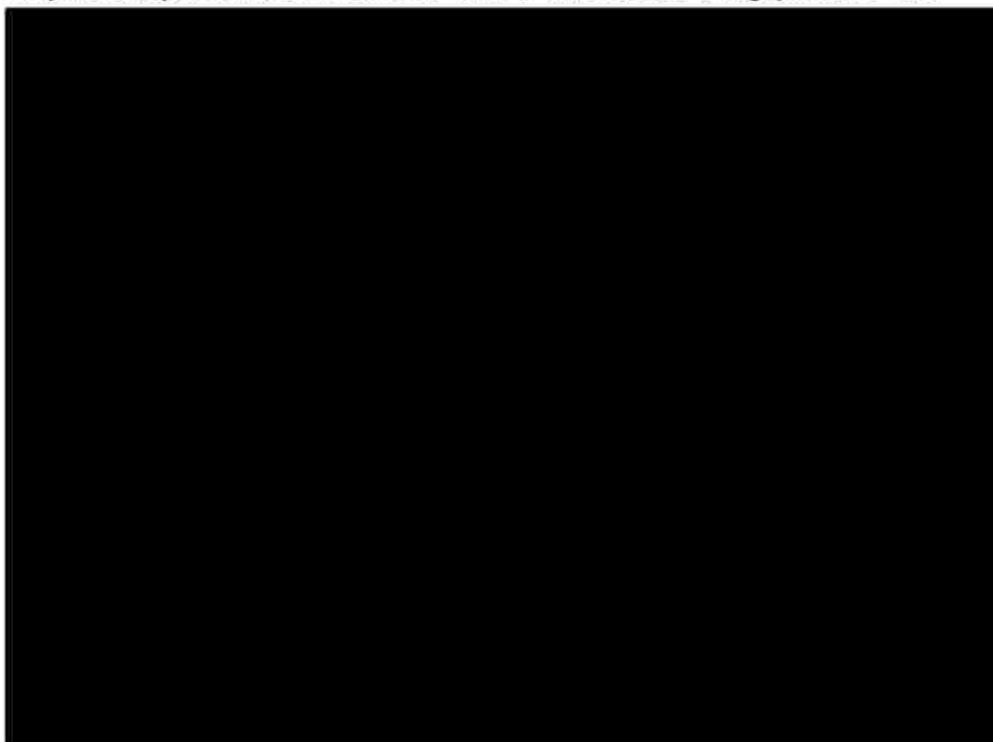


Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności PEM+SoC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) jest osiągane poniżej progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS (Ryc. 21, Ryc. 22). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności PEM+SoC wynosi [] w wariancie z RSS i [] w wariancie bez RSS.

Ryc. 21. Krzywa akceptowalności: PEM+SoC vs SoC. Analiza z uwzględnieniem RSS.



Ryc. 22. Krzywa akceptowalności: PEM+SoC vs SoC. Analiza bez uwzględnienia RSS.



8.5 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie pembrolizumabu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariancie podstawowym cena zbytu netto wnioskowanej technologii wynosi [REDACTED] PLN/opak. w wariancie z RSS i 13 039,48 PLN/opak. w wariancie bez RSS, w związku z czym cenę produktu leczniczego Keytruda® należałoby podwyższyć do [REDACTED] aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 52. Wyniki analizy progowej: PEM+SoC vs Soc.

Wariant	Z RSS		Bez RSS	
	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*	Progowa CZN, PLN/opak.	Zmiana*
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariuszowa analiza wrażliwości				
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Z RSS		Bez RSS	
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
Jednokierunkowa analiza wrażliwości - dolna granica				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
Jednokierunkowa analiza wrażliwości - górna granica				
1				
2				

Wariant	Z RSS		Bez RSS	
3	██████	████	██████	████
4	██████	████	██████	████
5	██████	████	██████	████
6	██████	████	██████	████
7	██████	████	██████	████
8	██████	████	██████	████
9	██████	████	██████	████
10	██████	████	██████	████

CZN - cena zbytu netto; * względem wnioskowanej ceny zbytu netto.

9 Ograniczenia

W modelu uwzględniono dane dla wnioskowanej populacji, tj. z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, jednak nie dla wszystkich parametrów dostępne były dane w tej populacji chorych (np. charakterystyka wyjściowa dotycząca masy i powierzchni ciała czy GFR oraz zdarzenia niepożądane). W związku z tym, parametry te w modelu pochodzą z populacji ITT (charakterystyka wyjściowa) oraz populacji chorych, którzy otrzymali leczenie (zdarzenia niepożądane) z badania KEYNOTE-689, przy czym w przypadku tych parametrów poziom ekspresji PD-L1 nie powinien mieć wpływu na dane. Ponadto, populacja CPS-1 stanowiła 95,5% populacji całkowitej z badania.

W analizie przyjęto dożywotni (40-letni) horyzont czasowy, w celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych. Ograniczeniem wykorzystanych w analizie danych klinicznych jest konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia (EFS, OS) poza horyzont badania. Część danych w badaniu klinicznym była niedojrzała w momencie zakończenia zbierania danych, co dodatkowo sprawiło, że długoterminowe ekstrapolacje przeżycia były obarczone niepewnością. W związku z tym, konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym. W tym celu testowano wiele rozkładów. Odpowiednie rozkłady wybrano w oparciu o kryterium informacyjne AIC, wiarygodność kliniczną dopasowania (ocena wizualna), porównanie z danymi zewnętrznymi i opinie ekspertów. Rozkłady alternatywne testowano w ramach analizy wrażliwości. Uznano, że modele niezależne (dopasowywane osobno do każdego ramienia badania) są preferowane, niemniej w analizie wrażliwości testowano wspólne dopasowanie do obu grup przy założeniu proporcjonalnego hazardu ze stałym lub zmiennym w czasie efektem leczenia.

W celu oszacowania prawdopodobieństw przejść ze stanu EF, w modelu rozważano dwie alternatywne zasady cenzurowania. W analizie podstawowej zastosowano regułę cenzurowania dostosowaną do pierwotnej reguły cenzurowania dla EFS w protokole, ponieważ EFS jest głównym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-689, natomiast w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano regułę cenzurowania, która była zgodna z pierwotną regułą cenzurowania OS z protokołu, przy czym oszacowania prawdopodobieństw przejść dla $L/SR \rightarrow IRP$, $L/SR \rightarrow zgon$ i $IRP \rightarrow zgon$ były identyczne między obydwojema regułami cenzurowania.

Pomimo wczesnego zaawansowania nowotworu i leczenia radykalnego w analizie podstawowej nie przyjęto założenia o wyleczeniu - przejścia pacjenta oszacowano za pomocą modeli parametrycznych przy użyciu danych z poziomu pacjenta pochodzących z badania KEYNOTE-689. W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano założenie o wyleczeniu pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowe EFS - dla pacjentów, którzy byli w stanie EF przez ≥ 5 lat od wejścia do modelu, ryzyko przejścia ze stanu EF do L/SR i IRP na cykl zredukowano o 95%. Taką samą procentową redukcję ryzyka zastosowano do ryzyka przejścia ze stanu EF do zgonu, z zastrzeżeniem, że ryzyko to musi być zawsze co najmniej tak wysokie, jak dla umieralności w populacji ogólnej w każdym cyklu. Podobne założenia dotyczące wyleczenia zostały wykorzystane w wielu wcześniejszych ocenach NICE i CDA-AMC dla wczesnych stadiów nowotworów, w tym NICE TA569, NICE TA632, NICE TA761, NICE TA746, CADTH PC0253.

W przypadku prawdopodobieństw przejść rozpoczynających się od stanów L/SR i IRP (tj. L/SR→IRP, L/SR→zgon i IRP→zgon), zastosowano rozkłady wykładnicze ze względu na właściwość braku pamięci modeli kohortowych Markowa, w których prawdopodobieństwa przejść w każdym cyklu muszą zależeć tylko od aktualnego stanu zdrowia pacjenta i czasu kalendarzowego. Rozkład wykładniczy jest powszechnie stosowany do reprezentowania prawdopodobieństw przejść zaczynających się od pośrednich stanów zdrowia w modelu kohortowym Markowa, ponieważ współczynnik ryzyka nie zależy od czasu od wejścia do danego stanu zdrowia (Briggs 2011). Innymi słowy, aby zastosować rozkłady niewykładnicze, w których współczynnik ryzyka zmienia się w funkcji czasu od wejścia do danego stanu zdrowia, konieczne jest śledzenie, jak długo pacjenci przebywali w tym stanie. Ponieważ pacjenci wchodzi do L/SR i IRP w różnych cyklach, śledzenie czasu spędzonego w tych stanach wymagałoby albo wielu stanów tunelowych (np. 1. tydzień IRP, 2 tydzień IRP itd.), albo mikrosymulacji na poziomie indywidualnym. Zastosowanie rozkładów wykładniczych w celu ograniczenia strukturalnej złożoności i poprawy wydajności obliczeniowej uznano w niniejszym modelu za właściwe, biorąc pod uwagę, że dostosowywane modele wykładnicze dla przejść L/SR→IRP, L/SR→zgon i IRP→zgon były dobrze dopasowane do obserwowanych skumulowanych częstości występowania tych przejść w obu ramionach. Przewidywane krzywe OS dla obu ramion były również dobrze dopasowane do obserwowanych krzywych OS Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-689, przy czym należy pamiętać, że przewidywane krzywe OS są określane łącznie przez wszystkie prawdopodobieństwa przejść w modelu, w tym niewykładnicze prawdopodobieństwa przejść EF→L/SR, EF→IRP i EF→zgon - otrzymane krzywe OS nie były zatem ograniczone do rozkładu wykładniczego.

Pomimo możliwości bezpośredniego oszacowania prawdopodobieństw przejść L/SR→IRP, L/SR→zgon i IRP→zgon przy użyciu danych z badania KEYNOTE-689, prawdopodobieństwa te były obciążone większą niepewnością, ponieważ zostały dopasowane na podstawie próby o mniejszej liczebności i krótszego czasu obserwacji w porównaniu z przejściami rozpoczynającymi się od stanu EF. W związku z tym przeprowadzono analizę scenariusza, w której przejście IRP→zgon w każdym ramieniu było modelowane w oparciu o skuteczność kolejnych terapii w stanie IRP (w oparciu o badania kliniczne w pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC) oraz udziały w rynku tych kolejnych terapii (na podstawie wyników badania ankietowego). Wskaźnik ICUR wykazał minimalną zmianę przy zastosowaniu tego alternatywnego podejścia, co potwierdza wiarygodność danych zastosowanych w analizie podstawowej.

W analizie podstawowej nie uwzględniono zanikania efektu leczenia w perspektywie długoterminowej, ponieważ oznaczałoby to bardziej konserwatywne założenie o zanikaniu leczenia niż to, co potwierdzają obserwowane dane. Ponadto, liczne doniesienia literaturowe wskazują na długoterminowe utrzymywanie się efektów leczenia pembrolizumabem (rozdz. 7.3.1.6).

Udziały w rynku terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia przyjęto na podstawie badania ankietowego (analiza podstawowa) lub badania KEYNOTE-689 (analiza wrażliwości), przy czym uwzględniono wyłącznie schematy, dla których odnaleziono informacje na temat dawkowania i czasu leczenia w literaturze - pozostałe terapie wskazane przez ekspertów lub stosowane w badaniu KEYNOTE-689 rozłożono proporcjonalnie. W ramieniu PEM+SoC, udziały w rynku zróżnicowano między pacjentami kwalifikującymi się do immunoterapii (IO) a niekwalifikującymi się do IO - zgodnie z proponowaną treścią programu lekowego dopuszczalne jest ponowne zastosowanie immunoterapii w leczeniu nieresekcyjnego HNSCC,

jeśli leczenie okołooperacyjne zostało zakończone w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapią. Wśród pacjentów niekwalifikujących się do IO udziały w rynku schematów opartych na IO zostały proporcjonalnie rozlokowane do opcji leczenia innych niż IO.

Wyniki użyteczności w stanie EF na podstawie badania KEYNOTE-689 z użyciem polskich norm (Golicki 2010) wskazują na

Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano oryginalne wartości, tj. przeliczone z użyciem norm brytyjskich. Dodatkowo założono, że wartość użyteczności w danym stanie zdrowia jest taka sama niezależnie od przyjmowanego leczenia, co następnie testowano w ramach analizy wrażliwości.

Ze względu na ograniczoną obserwację pacjentów po nawrocie w badaniu KEYNOTE-689 na dzień daty odcięcia danych, oparte na badaniu oszacowania użyteczności w stanie IRP mogą nie odzwierciedlać dokładnie jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia w całym okresie od rozwoju IRP do zgonu. W związku z tym analiza podstawowa została przeprowadzona przy użyciu innego źródła danych (tj. NICE TA473) dotyczących użyteczności w stanie IRP po progresji. Przeprowadzono również analizę scenariuszy z wykorzystaniem badania KEYNOTE-689 jako źródła użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia (łącznie ze stanem IRP po progresji).

Mając na uwadze wytyczne NICE 2022 w modelu należy uwzględnić korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta. Z kolei, w polskich wytycznych AOTMiT 2016 brakuje tego typu rekomendacji, w związku z czym w analizie podstawowej zdecydowano o nie uwzględnianiu korekty użyteczności związanej z wiekiem, natomiast redukcję użyteczności wraz z wiekiem testowano w ramach analizy wrażliwości.

W niniejszej analizie wykorzystano model Markowa, w którym uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Ze względu na średnią wieku w populacji docelowej (60 lat na podstawie badania KEYNOTE-689) i stan pacjenta, nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Udziały w rynku kolejnych linii terapii oraz zużycie zasobów przyjęto na podstawie wyników badania ankietowego zakładając, że najlepiej odzwierciedlają praktykę kliniczną w Polsce. W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano udziały w rynku kolejnych terapii na podstawie KEYNOTE-689.

W ramach przeprowadzanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC, jednak dostępna była jedynie w postaci doniesień konferencyjnych. W związku z tym nie jest możliwe wiarygodne odniesienie wyników otrzymanych w ramach niniejszej analizy do założeń, metodyki i wyników innych analiz ekonomicznych.

Pomimo szeregu zidentyfikowanych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z rakiem głowy i szyi, nie odnaleziono publikacji, z której wyniki mogłyby zostać wykorzystane w modelu (przyjęte podejście było bardziej wiarygodne).

Podsumowując, analiza jest wolna od istotnych ograniczeń. Zidentyfikowane ograniczenia zazwyczaj występują w tego typu analizach, a ewentualne niepewności zminimalizowano poprzez przeprowadzenie licznych analiz wrażliwości (w szczególności, mając na uwadze niepewność towarzyszącą ekstrapolacji wyników przeżycia, przeprowadzono wiele analiz scenariuszy dotyczących parametrów, które determinują lub wpływają na EFS i OS w każdym ramieniu modelu, w tym scenariusze wykorzystujące: alternatywne rozkłady parametryczne i / lub alternatywne zasady cenzurowania do modelowania przejść między stanami $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow zgon$, założenie wyleczenia wśród pacjentów osiągających długoterminową EFS lub konserwatywne założenie zanikającego efektu leczenia), które wskazują na stabilność otrzymanych wyników.

10 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 , jako leczenie neoadjuwantowe w monoterapii, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia. Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne i obejmuje pacjentów z rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła p16-, krtaniowej części gardła i krtani w stadium III/IVA oraz ustnej części gardła p16+ w stadium III T4 N0-2 (8. wydanie TNM) zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32). Na podstawie wytycznych klinicznych, [REDAKTOWANE] i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce jako komparator dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu stosowanego w schemacie PEM + operacja + RT $\pm$ CIS + PEM (PEM+SoC) wybrano opiekę standardową w postaci schematu operacja + RT $\pm$ CIS (SoC).

W niniejszej analizie wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pochodzące z międzynarodowego, wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania klinicznego KEYNOTE-689 (data odcięcia danych: 25 lipca 2025 r.) porównującego stosowanie PEM+SoC i SoC w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC. Populacja wnioskowana (CPS ≥ 1) stanowiła 95,5% populacji całkowitej z badania, przy czym dla większości parametrów zastosowanych w modelu dostępne były dane dla populacji CPS ≥ 1 . Jedynie wyjściowa charakterystyka chorych (masa i powierzchnia ciała, GFR) oraz zdarzenia niepożądane zaimplementowane w modelu pochodziły odpowiednio z populacji ITT oraz populacji chorych, którzy otrzymali leczenie.

Dane wejściowe dotyczące skuteczności dla ramion PEM+SoC i SoC opierały się na danych z poziomu pacjentów. Zgodnie z wytycznymi metodologicznymi NICE DSU, wybór funkcji parametrycznych do modelowania przejść ze stanu wolnego od zdarzeń opierał się na statystycznym i wizualnym dopasowaniu do obserwowanych danych oraz klinicznej wiarygodności długoterminowych ekstrapolacji ocenionych przy użyciu danych zewnętrznych i opinii ekspertów.

W analizie kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano przygotowany na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego i zaimplementowany w programie Microsoft Excel®, model ekonomiczny. Zastosowany model Markowa składał się z czterech wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia: wolny od progresji (EF), nawrót miejscowy/uleczały (L/SR), nieuleczalny nawrót/progresja (IRP) i zgon. Struktura modelu jest zgodna z efektami klinicznymi raportowanymi w badaniu KEYNOTE-689 (tj. EFS i OS).

Struktura modelu Markowa jest dobrze ugruntowanym podejściem do modelowania, które było powszechnie stosowane w opublikowanych analizach kosztów-efektywności i wcześniejszych ocenach technologii medycznych dotyczących terapii adjuwantowych lub okołooperacyjnych (neoadjuwantowych/adjuwantowych) w innych wskazaniach onkologicznych. Modele Markowa charakteryzują się wyraźnym powiązaniem strukturalnym między pośrednimi stanami zdrowia (tj. L/SR i IRP w niniejszym modelu) a zgonem, co umożliwia przeprowadzenie różnorodnych istotnych analiz wrażliwości w celu oceny, w jaki sposób przejścia między określonymi stanami zdrowia wpływają na ekstrapolację przeżycia.

Ta właściwość modeli Markowa jest szczególnie ważna w przypadku modelowania wskazań dla nowotworów bez przerzutów, w przypadku których dostępne dane dotyczące OS są zwykle mniej dojrzałe niż w przypadku nowotworów zaawansowanych/przerzutowych, które są zwykle modelowane przy użyciu struktury modelu przeżycia podzielonego. Wcześniejsze oceny pembrolizumabu w różnych wskazaniach adjuwantowych lub okołooperacyjnych (np. leczenie adjuwantowe raka nerkowokomórkowego wysokiego ryzyka po nefrektomii, leczenie okołooperacyjne resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca, itp.) wykorzystywały analogiczne 4-stanowe modele Markowa i stosowały to samo wielostanowe parametryczne podejście do modelowania w celu oszacowania prawdopodobieństw przejść (CDA-AMCa, CDA-AMCb, NICE TA766, NICE TA830, NICE TA837, NICE TA1017).

Wykorzystany model ekonomiczny umożliwia określenie odsetka pacjentów w każdym stanie zdrowia na podstawie indywidualnych krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od zdarzeń. Dane kliniczne z badania KEYNOTE-689 nie są wystraszająco dojrzałe w stosunku do przyjętego horyzontu czasowego analizy (40 lat). W związku z tym, konieczne było zastosowanie parametrycznych krzywych przeżycia dostosowanych do odpowiednich krzywych Kaplana-Meiera. Uznano, że modele niezależne (dopasowywane osobno do każdego ramienia badania) są preferowane w tym przypadku. Biorąc pod uwagę dopasowanie statystyczne (pod kątem kryterium AIC), dopasowanie wizualne krzywych parametrycznych oraz wiarygodność kliniczną (zapobieganie krzyżowaniu, tj. *cross-over*, między dwoma ramionami w zakresie OS i EFS oraz między EFS i OS w każdym ramieniu) w analizie podstawowej dla przejść EF→L/SR, EF→IRP oraz EF→zgon przyjęto odpowiednio rozkład [redacted], natomiast dla przejść ze stanów pośrednich, tj. L/SR i IRP - rozkład wykładniczy. W analizie scenariuszowej testowano alternatywne modele parametryczne. Wszystkie zestawy testowano w ramach dwóch reguł cenzurowania opartych na dacie ostatniej oceny choroby (zgodnie z EFS w badaniu - analiza podstawowa) lub dacie, w której po raz ostatni wiadomo było, że pacjent żyje (zgodnie z OS w badaniu - analiza wrażliwości).

W oparciu o dostępną długość obserwacji [redacted] i dane zebrane w badaniu KEYNOTE-689, oszacowanie prawdopodobieństw przejść po nawrocie (tj. L/SR→IRP, L/SR→zgon i IRP→zgon) również możliwe było przy użyciu danych z badania KEYNOTE-689 na poziomie pacjentów dla każdego ramienia, przy czym liczebność populacji była mniejsza niż w przypadku przejść ze stanu EF. Udziały w rynku kolejnych terapii w stanach L/SR i IRP opierały się na wynikach badania ankietowego (analiza podstawowa) lub obserwowanym wykorzystaniu kolejnych terapii w badaniu KEYNOTE-689 (z pewnymi korektami w celu uwzględnienia zasad kwalifikacji do IO i schematów leczenia, dla których dostępne były dane dotyczące dawkowania i czasu terapii; analiza wrażliwości). Założenia dotyczące kolejnych terapii były zatem w dużej mierze zgodne ze źródłem danych wykorzystanym do oszacowania przeżycia w stanie EF.

Mając na uwadze krótki czas leczenia okołooperacyjnego w badaniu KEYNOTE-689 (znacznie krótszy niż mediana okresu obserwacji), czas leczenia w ramionach PEM+SoC i SoC został dokładnie oszacowany na podstawie obserwowanych odsetków pacjentów, którzy otrzymali dany cykl leczenia, bez konieczności ekstrapolacji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia). Ze względu na brak istotnych kosztów ponoszonych przez chorego (leki i procedury medyczne finansowane są w całości przez płatnika), perspektywa wspólna NFZ i pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. W analizie uwzględniono bezpośrednie

koszty medyczne, tj. koszty zakupu i podania leków, monitorowania leczenia, operacji i radioterapii, leczenia zdarzeń niepożądanych, kolejnych terapii, zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia a także opieki paliatywnej. Nie szacowano kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich). Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia NFZ, Komunikat DGL, Obwieszczenie Prezesa AOTMiT oraz Informator o umowach NFZ.

W analizie ekonomicznej zaimplementowano wyniki użyteczności na podstawie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przeprowadzonej w badaniu KEYNOTE-689 z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L, którego wyniki przekonwertowano następnie na EQ-5D-3L i przeliczono z wykorzystaniem polskich norm użyteczności (Golicki 2010). W scenariuszu podstawowym założono, że dane wejściowe użyteczności są takie same dla obu ramion leczenia. W modelu dla każdego z ramion uwzględniono również zmniejszenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 na podstawie badania klinicznego, natomiast nie uwzględniono zmiany użyteczności związanej z wiekiem. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności nie zidentyfikowano badań, w których raportowane wartości użyteczności można byłoby wykorzystać w modelu (przyjęte podejście było bardziej wiarygodne).

Analiza wykazała, że stosowanie pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 wiąże się ze znaczącymi korzyściami klinicznymi w porównaniu z analizowanym komparatorem. W analizie podstawowej oszacowano, że w dożywotnim horyzoncie czasowym zastosowanie PEM+SoC pozwala na uzyskanie [REDACTED] dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz [REDACTED] dodatkowych lat życia (LYG) w porównaniu do SoC.

Zarówno w wariancie z uwzględnieniem, jak i bez uwzględnienia RSS, koszty całkowite terapii są większe w przypadku leczenia PEM+SoC niż w ramieniu SoC, co wynika głównie z kosztów nabycia innowacyjnego leku dodawanego do leczenia standardowego, przy czym część dodatkowego kosztu zakupu substancji czynnej oraz wyższych kosztów podania i monitorowania w ramieniu interwencji jest niwelowana przez oszczędności w zakresie kosztów terapii w ramach kolejnych linii - wyższy odsetek progresji choroby w ramieniu SoC oraz stosowanie kosztochłonnych terapii takich jak pembrolizumab i niwolumab, jak również koszty zdarzeń niepożądanych i koszty opieki końca życia.

W wariancie z RSS terapia pembrolizumabem (Keytruda®) wiąże się z dodatkowymi wydatkami na poziomie ██████████, co po uwzględnieniu dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci ██████ lat życia skorygowanych o jakość daje wartość współczynnika kosztów-użyteczności na poziomie ██████████ PLN/QALY. Wyniki analizy probabilistycznej są zbliżone do wyników analizy podstawowej.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na ICUR mają

Wyniki scenariuszowej i jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują na stabilność modelu (brak znacznych odchyleń ICUR względem scenariusza podstawowego) oraz opłacalność stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 (wszystkie współczynniki ICUR znacznie poniżej progu opłacalności zarówno w wariancie z RSS, jak i bez RSS).

Model poddano walidacji - oprócz walidacji wewnętrznej, którą przeprowadzono w celu ujawnienia błędów związanych z obliczeniami oraz testów pod kątem logicznej spójności, przeprowadzono również walidację zewnętrzną i konwergencji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 , w wyniku której zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną dla pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych - otrzymany ICUR również był znacznie poniżej progu opłacalności w warunkach amerykańskich. Ponadto, przewidywania modelu porównano z obserwowanymi danymi z badań zewnętrznych, w szczególności z danymi pochodzącymi z opublikowanego obserwacyjnego badania kohortowego przeprowadzonego w populacji chorych z resekcyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC (Oguejiofor 2025), które zostały wykorzystane do walidacji prognoz OS w ramieniu SoC.

11 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla porównania PEM+SoC vs SoC w okołoperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA u chorych z CPS ≥ 1 .

Wyniki z RSS

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] podczas stosowania PEM+SoC vs SoC pozwalają na uzyskanie dodatkowych [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY).
- Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie [REDACTED] tys. PLN/QALY, tj. znacznie poniżej progu opłacalności wynoszącego 244 821 PLN/QALY.
- Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto pembrolizumabu zwiększyć o [REDACTED]

[REDACTED] W scenariuszowej analizie wrażliwości największą redukcję ICUR [REDACTED]

- Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na ICUR mają [REDACTED]

Wyniki bez RSS

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] podczas stosowania PEM+SoC vs SoC pozwalają na uzyskanie dodatkowych [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY).
- Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowano na poziomie 164,4 tys. PLN/QALY, tj. znacznie poniżej progu opłacalności wynoszącego 244 821 PLN/QALY.
- Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto pembrolizumabu zwiększyć [REDACTED]

- Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na ICUR mają [REDACTED]

12 Wnioski końcowe

Dla warunków określonych w modelu ekonomicznym pembrolizumab jest terapią, która przynosi chorym korzyści w postaci wydłużenia lat życia skorygowanych o jakość, natomiast wyższe koszty dla interwencji związane są głównie z kosztem zakupu pembrolizumabu, który jest dodawany do standardowej terapii, stanowiącej komparator. Przy akceptacji założeń przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności otrzymane wyniki stanowią ekonomiczne uzasadnienie stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC, przy znacznie niższym niż obowiązujący obecnie poziomie skłonności do zapłaty. Już wyniki w wariancie bez RSS zapewniają uzyskanie wyników kosztowo-efektywnych we wszystkich analizowanych scenariuszach,

Przeprowadzone liczne jednokierunkowe i scenariuszowe analizy wrażliwości wskazują na stabilność modelu i brak krytycznych parametrów, dla których byłyby inne wiarygodne dane mogące wpłynąć na zmianę wnioskowania.

Możliwości leczenia w resekcyjnym miejscowo zaawansowanym HNSCC w stadium III-IVA są ograniczone – standardowa opieka pozostaje stosunkowo niezmienna od 2004 r. U wielu pacjentów dochodzi do nawrotu choroby w przypadku leczenia chirurgicznego z następującą po nim radioterapią lub chemioradioterapią. Potrzebne są skuteczniejsze terapie neoadjuwantowe/adjuwantowe, aby zapobiec nawrotom i poprawić przeżycie pacjentów z resekcyjnym miejscowo zaawansowanym HNSCC. W niniejszej analizie stosowanie PEM+SoC wiązało się z mniejszą częstością występowania przejść ze stanu EF oraz wydłużeniem oczekiwanej długości życia w porównaniu z SoC.

Pembrolizumab (Keytruda®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim – jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (10 programów lekowych; Obwieszczenie MZ). Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC jest zalecane w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2025). Ponadto, 3 października 2025 roku pembrolizumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC 2025). Należy podkreślić, że ze względu na złe rokowanie i brak nowych terapii od ponad 20 lat w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w Polsce, pembrolizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych.

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych pembrolizumabu zapewni chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, a także dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa. Pembrolizumab, jako ludzkie przeciwciało monoklonalne, należące do klasy immunoterapeutyków, istotnie zmniejsza ryzyko progresji, nawrotu lub zgonu w porównaniu z dostępnymi dotychczas metodami leczenia okołooperacyjnego. Należy zaznaczyć, że jest to pierwsza i jedyna immunoterapia neoadjuwantowa, kontynuowana jako adjuwantowa zatwierdzona do leczenia wnioskowanej populacji pacjentów w Unii Europejskiej. Wprowadzenie finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych może wpłynąć na radykalną zmianę sposobu leczenia HNSCC na wczesnych etapach zaawansowania u pacjentów kwalifikujących się do nowej terapii, co bezpośrednio przełoży się na poprawę zdrowia i wydłużenie życia wielu pacjentów.

13 Aneks

13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji konwergencji poszukiwano analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia pembrolizumabem w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 .

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*) i *the Cochrane Library* (patrz: Tab. 53, Tab. 54 i Tab. 55).

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 15 grudnia 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdz. 7.10.4.

Do 15 grudnia 2025 r. zidentyfikowano 1 abstrakt konferencyjny spełniający kryteria włączenia do przeglądu (rozdz. 7.10.4). Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 23.

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 15.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[MeSH]	14 942
#2	"squamous cell carcinoma of head and neck" [tw] OR "head and neck squamous cell carcinoma" [tw] OR HNSCC [tw]	27 143
#3	squamous [tw]	245 164
#4	"head and neck" [tw] OR oral [tw] OR oropharyn* [tw] OR hypopharyn* [tw] OR laryn* [tw]	1 159 435
#5	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 403 635
#6	#3 AND #4 AND #5	86 099
#7	#1 OR #2 OR #6	86 452
#8	resect* [tw] OR operable [tw] OR operative [tw] OR preoperative [tw] OR perioperative [tw] OR postoperative [tw] OR surger* [tw] OR surgical* [tw] OR neoadjuvant [tw] OR induction [tw] OR adjuvant [tw] OR "early stage" [tw] or "locally advanced"	5 191 743
#9	pembrolizumab [nm] OR pembrolizumab [tw] OR SCH-900475 OR lambrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda	13 210
#10	#7 AND #8 AND #9	182
#11	costs and cost analysis [mh]	284 140
#12	cost allocation [mh]	2 020
#13	cost-benefit analysis [mh]	99 692
#14	cost control [mh]	34 649
#15	cost savings [mh]	13 152

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#16	cost of illness [mh]	39 519
#17	cost sharing [mh]	4 934
#18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	284 140
#19	#10 AND #18	1

Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.12.2025 r.

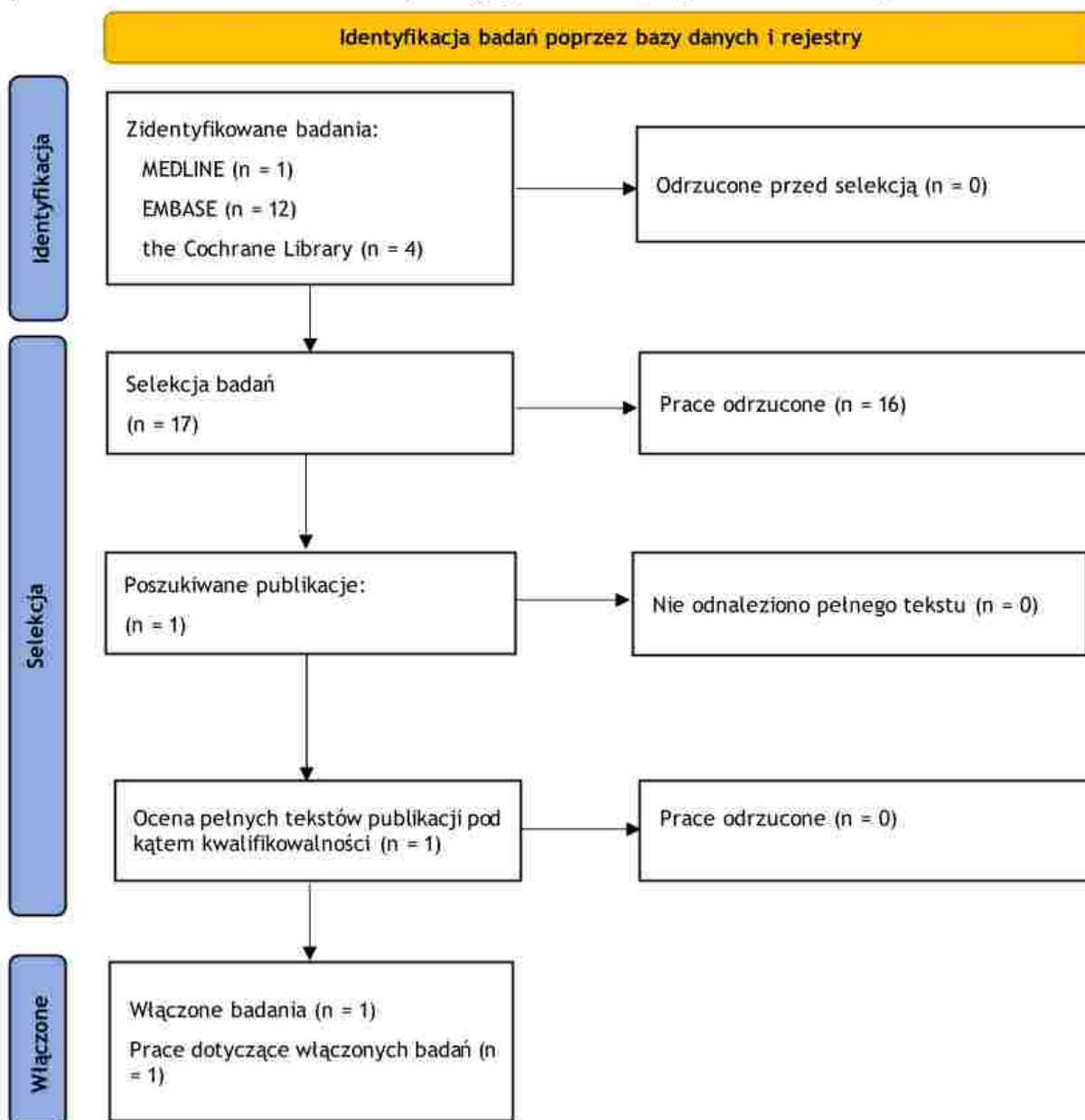
Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'squamous cell carcinoma of head and neck'/exp	56 568
#2	'squamous cell carcinoma of head and neck' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR HNSCC	40 699
#3	squamous	355 766
#4	'head and neck' OR oral OR oropharyn* OR hypopharyn* OR laryn*	3 085 181
#5	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	8 498 400
#6	#3 AND #4 AND #5	133 802
#7	#1 OR #2 OR #6	136 035
#8	resect* OR operable OR operative OR preoperative OR perioperative OR postoperative OR surger* OR surgical* OR neoadjuvant OR induction OR adjuvant OR 'early stage' or 'locally advanced'	9 175 177
#9	'pembrolizumab'/exp OR pembrolizumab OR SCH-900475 OR lambrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda	58 385
#10	#7 AND #8 AND #9	1 906
#11	'cost benefit analysis'/exp	102 829
#12	'cost effectiveness analysis'/exp	218 547
#13	'cost of illness'/exp	22 935
#14	'cost control'/exp	83 069
#15	'cost minimization analysis'/exp	4 379
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	392 677
#17	#10 AND #16	12
#18	#17 AND [embase]/lim	12

Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 15.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck] explode all trees	776
#2	'squamous cell carcinoma of head and neck' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR HNSCC	4 395
#3	squamous	14 868
#4	'head and neck' OR oral OR oropharyn* OR hypopharyn* OR laryn*	305 958
#5	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	313 886
#6	#3 AND #4 AND #5	6 293
#7	#1 OR #2 OR #6	6 348

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#8	resect* OR operable OR operative OR preoperative OR perioperative OR postoperative OR surger* OR surgical* OR neoadjuvant OR induction OR adjuvant OR 'early stage' or 'locally advanced'	534 442
#9	pembrolizumab OR SCH-900475 OR lambrolizumab OR MK-3475 OR Keytruda	4 292
#10	# 7 AND #8 AND #9	782
#11	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	16 890
#12	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	11 805
#13	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	803
#14	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	608
#15	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 188
#16	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	68
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	16 890
#18	#10 AND #17	4
	#18 in Trials	4

Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC (diagram PRSIMA 2020).



Tab. 56. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Qian 2025	Qian F, Bensimon AG, Tzontcheva A. Economic evaluation of perioperative pembrolizumab plus standard of care as treatment for resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma in the United States. JCO Oncol Pract 2025; 21 (10 supp): 17.

13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Poszukiwano badań oceniających użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z HNSCC.

uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com) i *the Cochrane Library* - patrz tabele poniżej. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących poszukiwanych stanów zdrowia.

Przeszukiwanie wykonano z datą odcięcia do 15 grudnia 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]

Zidentyfikowano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu (Tab. 60). Badanie wykluczone z przeglądu przedstawiono w Tab. 61.

Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności, przedstawiono na rysunku poniżej.

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 15.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck"[MeSH]	14 942
#2	"squamous cell carcinoma of head and neck" [tw] OR "head and neck squamous cell carcinoma" [tw] OR HNSCC [tw]	27 143
#3	squamous [tw]	245 164
#4	"head and neck" [tw] OR oral [tw] OR oropharyn* [tw] OR hypopharyn* [tw] OR laryn* [tw]	1 159 435
#5	neoplasm*[tw] OR cancer*[tw] OR carcinoma*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] OR malignant[tw] OR malignancy[tw]	5 403 635
#6	#3 AND #4 AND #5	86 099
#7	#1 OR #2 OR #6	86 452
#8	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	866 284
#9	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	156 279
#10	#7 AND #8 AND #9	70
#11	#10 AND Filters: from 2017/1/1 - 3000/12/12	43

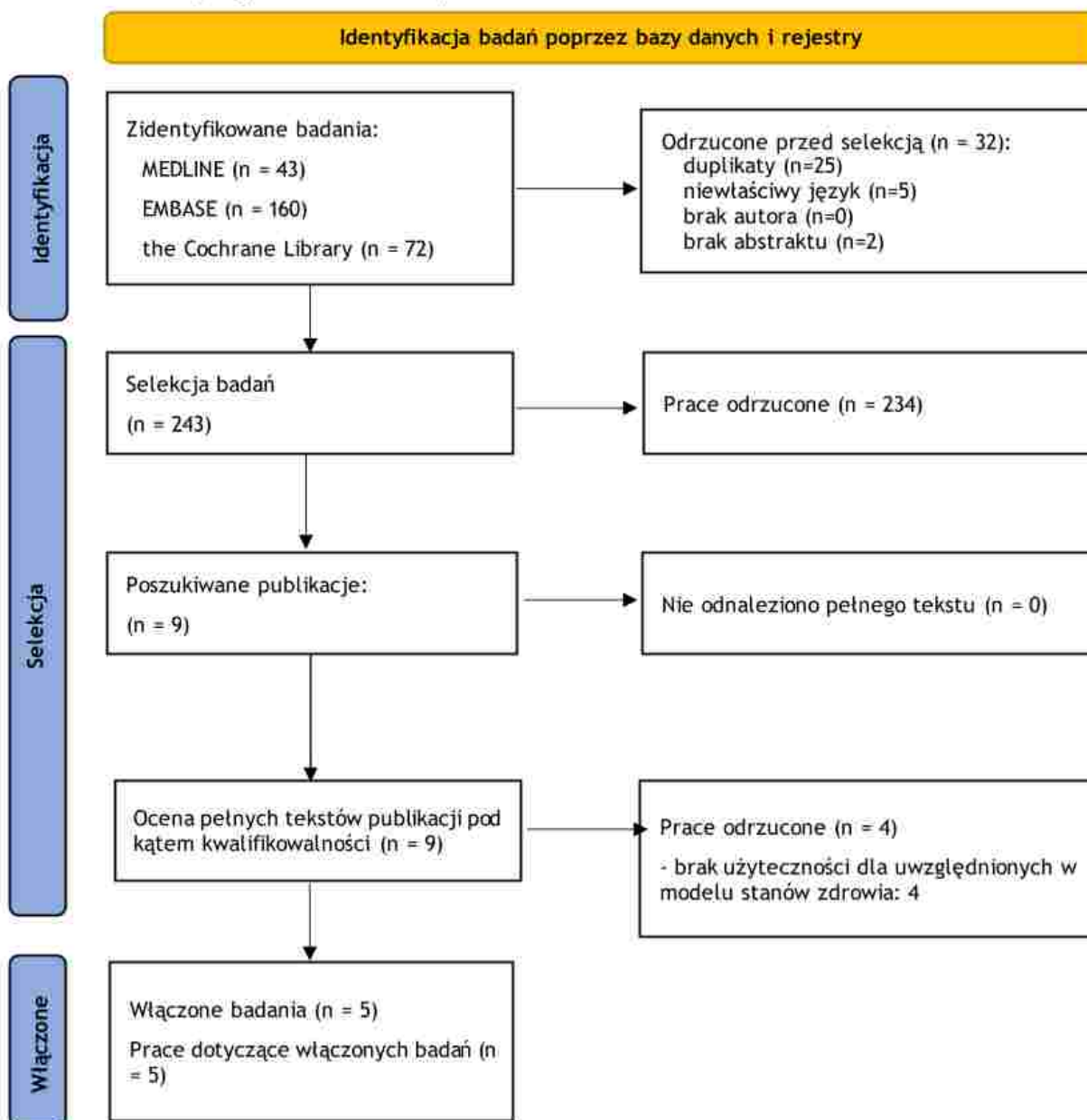
Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'squamous cell carcinoma of head and neck'/exp	56 568
#2	'squamous cell carcinoma of head and neck' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR HNSCC	40 699
#3	squamous	355 766
#4	'head and neck' OR oral OR oropharyn* OR hypopharyn* OR laryn*	3 085 181
#5	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	8 498 400
#6	#3 AND #4 AND #5	133 802
#7	#1 OR #2 OR #6	136 035
#8	utilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	1 308 159
#9	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	599 359
#10	#7 AND #8 AND #9	239
#11	#10 AND [embase]/lim	208
#12	#11 AND [01-01-2017]/sd	160

Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 15.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck] explode all trees	776
#2	'squamous cell carcinoma of head and neck' OR 'head and neck squamous cell carcinoma' OR HNSCC	4 395
#3	squamous	14 868
#4	'head and neck' OR oral OR oropharyn* OR hypopharyn* OR laryn*	305 958
#5	neoplasm* OR cancer* OR carcinoma* OR tumour* OR tumor* OR malignant OR malignancy	313 886
#6	#3 AND #4 AND #5	6 293
#7	#1 OR #2 OR #6	6 348
#8	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	209 180
#9	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	50 966
#10	#7 AND #8 AND #9	88
#11	#10 AND publication date from Jan 2017 to present	72
	#11 in Cochrane Reviews	7
	#11 in Cochrane Protocols	3
	#11 in Trials	62

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).



Tab. 60. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Borse 2022	Borse RH, Ramakrishnan K, Gandhi J, Dhankhar P, Chirovsky D. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in the United States. J Med Econ. 2022 Jan-Dec;25(1):954-965.
2	Rischin 2022	Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Braña I, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesia R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Ishak WZW, Hong RL, Mendoza RG, Jia L, Chirovsky D, Norquist J, Jin F, Burtneß B. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048. Oral Oncol. 2022 May;128:105815.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	Singh 2021	Singh P, Bennett B, Bailey T, Taylor-Stokes G, Rajkovic I, Contente M, Curtis S, Curtis C. Real-world study of the impact of recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) on quality of life and productivity in Europe. BMC Cancer. 2021 Jul 24;21(1):854.
4	Urrego-Reyes 2025	Urrego-Reyes J, Marrugo Arnedo C, Jaramillo H, Realpe OE, Rojas MM, Patel A, Black C, Borse R. Cost-effectiveness of pembrolizumab for the first-line treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in Colombia. J Med Econ. 2025 Dec;28(1):823-834.
5	Wurcel 2021	Wurcel V, Chirovsky D, Borse R, Altuna JI, Carabajal F, Gandhi J. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Regimens for the First-Line Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Argentina. Adv Ther. 2021 May;38(5):2613-2630.

Tab. 61. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G Jr, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, Kasper S, Even C, Vokes EE, Worden F, Saba NF, Kiyota N, Haddad R, Tahara M, Grünwald V, Shaw JW, Monga M, Lynch M, Taylor F, DeRosa M, Morrissey L, Cocks K, Gillison ML, Guigay J. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):1104-1115.	Brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia
2	Leung HW, Lang HC, Wang SY, Leung JH, Chan AL. Cost-utility analysis of stereotactic body radiotherapy plus cetuximab in previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2021 Jun;21(3):489-495.	Brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia
3	Noel CW, Keshavarzi S, Forner D, Stephens RF, Watson E, Monteiro E, Hosni A, Hansen A, Goldstein DP, de Almeida JR. Construct Validity of the EuroQoL-5 Dimension and the Health Utilities Index in Head and Neck Cancer. Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 May;166(5):877-885.	Brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia
4	Thom L, Lowe D, Rogers SN. Implications of the Quality of Life Metric in head and neck cancer. Br J Oral Maxillofac Surg. 2022 Jul;60(6):810-816.	Brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia

13.3 Tablice trwania życia

Tab. 62. Tablice trwania życia w 2024 r. na podstawie danych GUS 2025.

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00393	0,00298	51	0,00612	0,00224
1	0,00027	0,00024	52	0,00673	0,00247
2	0,00020	0,00018	53	0,00739	0,00272

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
3	0,00016	0,00014	54	0,00814	0,00301
4	0,00013	0,00011	55	0,00893	0,00332
5	0,00011	0,00008	56	0,00978	0,00369
6	0,00010	0,00007	57	0,01070	0,00410
7	0,00010	0,00006	58	0,01167	0,00455
8	0,00010	0,00006	59	0,01273	0,00506
9	0,00010	0,00007	60	0,01389	0,00563
10	0,00011	0,00007	61	0,01518	0,00628
11	0,00012	0,00008	62	0,01663	0,00699
12	0,00014	0,00010	63	0,01824	0,00777
13	0,00016	0,00012	64	0,01999	0,00861
14	0,00020	0,00014	65	0,02184	0,00950
15	0,00024	0,00016	66	0,02374	0,01046
16	0,00031	0,00019	67	0,02570	0,01146
17	0,00039	0,00022	68	0,02765	0,01257
18	0,00048	0,00024	69	0,02966	0,01377
19	0,00057	0,00025	70	0,03178	0,01514
20	0,00065	0,00026	71	0,03402	0,01669
21	0,00072	0,00026	72	0,03645	0,01843
22	0,00077	0,00025	73	0,03910	0,02039
23	0,00081	0,00025	74	0,04201	0,02261
24	0,00085	0,00025	75	0,04520	0,02508
25	0,00089	0,00025	76	0,04872	0,02785
26	0,00094	0,00026	77	0,05263	0,03093
27	0,00100	0,00027	78	0,05700	0,03440
28	0,00106	0,00029	79	0,06187	0,03829
29	0,00114	0,00032	80	0,06738	0,04275
30	0,00123	0,00035	81	0,07366	0,04789
31	0,00133	0,00038	82	0,08089	0,05392
32	0,00144	0,00042	83	0,08918	0,06100
33	0,00155	0,00046	84	0,09860	0,06927
34	0,00166	0,00051	85	0,10905	0,07873
35	0,00178	0,00056	86	0,12037	0,08936
36	0,00190	0,00061	87	0,13229	0,10100
37	0,00203	0,00066	88	0,14460	0,11346
38	0,00216	0,00072	89	0,15723	0,12668
39	0,00231	0,00077	90	0,17018	0,14068
40	0,00247	0,00084	91	0,18354	0,15545
41	0,00265	0,00091	92	0,19736	0,17105
42	0,00285	0,00099	93	0,21171	0,18751
43	0,00307	0,00107	94	0,22652	0,20475

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
44	0,00331	0,00118	95	0,24174	0,22266
45	0,00359	0,00129	96	0,25729	0,24111
46	0,00390	0,00142	97	0,27311	0,25997
47	0,00425	0,00155	98	0,28911	0,27907
48	0,00465	0,00170	99	0,30519	0,29826
49	0,00508	0,00187	100	0,32127	0,31737
50	0,00557	0,00204	-	-	-

13.4Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 63. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.2, 8.3, 8.4	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.10.4, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8.1	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8.1	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8.1	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.5	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.9	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 7, 7.9	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	8	tak, patrz rozdz. 2
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	8	tak, patrz rozdz. 2
	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 7.7.11, 8	tak*
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności	7.5.4, 13.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?		
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7, 8.2, 8.3, 8.4	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.2, 8.3, 8.4	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8	tak, perspektywa NFZ = perspektywa wspólna
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	13.1, 13.2	tak
Ogólne adnotacje			
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

*dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania.

Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu.....	20
Ryc. 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS w badaniu KEYNOTE-689 przy zastosowaniu reguły #1 i #2 (populacja CPS ≥ 1).	27
Ryc. 3. Przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść EF -> L/SR w każdym ramieniu badania KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).	51
Ryc. 4. Przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść EF -> IRP w każdym ramieniu badania KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).	52
Ryc. 5. Przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść EF -> zgon w każdym ramieniu badania KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).	53
Ryc. 6. Przewidywane vs obserwowane EFS w każdym ramieniu badania KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).	54
Ryc. 7. Walidacje wewnętrzne: przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść ze stanu EF w ramach analizy podstawowej (populacja CPS ≥ 1).	55
Ryc. 8. Walidacje wewnętrzne: przewidywane vs obserwowane EFS i OS w ramach analizy podstawowej (populacja CPS ≥ 1).	56
Ryc. 9. Wykresy reszt Schoenfelda (populacja CPS ≥ 1).	57
Ryc. 10. Zewnętrzna walidacja przewidywanych OS w ramieniu SoC vs obserwowane OS w opublikowanych, obserwacyjnych badaniach kohortowych (populacja CPS ≥ 1).	58
Ryc. 11. EFS i OS w analizie podstawowej dla modelowanego horyzontu czasowego (populacja CPS ≥ 1).	59
Ryc. 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla EFS i OS w badaniu KEYNOTE-689 w przypadku zasady cenzurowania #2 (populacja CPS ≥ 1).	63
Ryc. 13. HR dla EFS i OS w czasie w analizie podstawowej (populacja CPS ≥ 1).	64
Ryc. 14. Wewnętrzne walidacje: przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść ze stanu L/SR (populacja CPS ≥ 1).	66
Ryc. 15. Wewnętrzne walidacje: przewidywane vs obserwowane skumulowane częstości przejść ze stanu IRP do stanu zgon (populacja CPS ≥ 1).	70
Ryc. 16. Modele wykładnicze OS i PFS vs obserwowane krzywe Kaplana-Meiera dla leczenia referencyjnego (cetuksymab + platyna + 5-FU) w pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥ 1).	72
Ryc. 17. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie z RSS.	126
Ryc. 18. Diagram tornado najbardziej wpływowych parametrów na wartość ICUR w wariancie bez RSS.	127
Ryc. 19. Wykres scatter plot: PEM+SoC vs SoC. Analiza z uwzględnieniem RSS.	128
Ryc. 20. Wykres scatter plot: PEM+SoC vs SoC. Analiza bez uwzględnienia RSS.	129
Ryc. 21. Krzywa akceptowalności: PEM+SoC vs SoC. Analiza z uwzględnieniem RSS.	129
Ryc. 22. Krzywa akceptowalności: PEM+SoC vs SoC. Analiza bez uwzględnienia RSS.	130
Ryc. 23. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC (diagram PRSIMA 2020).	146

Ryc. 24. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).	149
--	-----

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	11
Tab. 2. Cena leku Keytruda® - wariant bez RSS (Obwieszczenie MZ).	13
Tab. 3. Cena leku Keytruda® - wariant z RSS (dane Wnioskodawcy).	14
Tab. 4. Charakterystyka całkowitej kohorty w modelu (populacja ITT).	19
Tab. 5. Podsumowanie rozważanych w modelu przejść między stanami zdrowia.	20
Tab. 6. Kombinacje modeli parametrycznych rozważane pod kątem przejść ze stanu EF. .	23
Tab. 7. Porównanie dat cenzurowania zastosowanych w oszacowaniu prawdopodobieństw przejść i analizach Kaplana-Meiera z zastosowaniem reguł cenzurowania #1 oraz #2.	25
Tab. 8. Podsumowanie procesu wyboru rozkładów parametrycznych do analizy podstawowej dla $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$, i $EF \rightarrow zgon$ (populacja $CPS \geq 1$)	30
Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny wizualnej dopasowania między przewidywanymi vs obserwowanymi przejściami $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$, $EF \rightarrow zgon$ oraz krzywą EFS.	33
Tab. 10. Inkrementalne korzyści EFS i OS w grupie PEM+SoC vs SOC w przypadku 10 rozważanych kombinacji rozkładów (populacja $CPS \geq 1$).	35
Tab. 11. Podsumowanie dopasowania statystycznego różnych rozkładów dla przejścia $EF \rightarrow zgon$ (populacja $CPS \geq 1$).	37
Tab. 12. Porównanie funkcji parametrycznych zastosowanych do modelowania EFS w ramieniu PEM+SoC (populacja $CPS \geq 1$): dopasowanie z obserwowanymi danymi i długoterminowymi ekstrapolacjami.	38
Tab. 13. Porównanie różnych funkcji parametrycznych wykorzystanych do modelowania EFS w ramieniu SoC (populacja $CPS \geq 1$): dopasowanie z obserwowanymi danymi i długoterminowymi ekstrapolacjami.	44
Tab. 14. Scenariuszowa analiza wrażliwości z zastosowaniem zasady cenzurowania #2: podsumowanie procesu selekcji domyślnych rozkładów parametrycznych dla przejść $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$, i $EF \rightarrow zgon$ (populacja $CPS \geq 1$).	60
Tab. 15. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu L/SR (populacja $CPS \geq 1$).	66
Tab. 16. Prawdopodobieństwo przejść ze stanu IRP do stanu zgon (populacja $CPS \geq 1$).	70
Tab. 17. Modele wykładnicze OS i PFS dla leczenia referencyjnego w pierwszej linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja $CPS \geq 1$).	73
Tab. 18. Współczynniki HR dla OS i PFS w przypadku innych schematów leczenia vs leczenie referencyjne w 1 linii nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja $CPS \geq 1$).	73
Tab. 19. Udział w rynku schematów pierwszej linii leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja $CPS \geq 1$).	76
Tab. 20. Ryzyka zgonu w IRP według ramienia leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego, w oparciu o schematy leczenia pierwszej linii podawane w nawrotowym/przerzutowym HNSCC (populacja $CPS \geq 1$).	78
Tab. 21. Ryzyko wystąpienia i długość trwania modelowanych AE.	79
Tab. 22. Użyteczności stanów zdrowia w analizie podstawowej i scenariuszowej analizie wrażliwości.	81
Tab. 23. Utrata użyteczności związana z wystąpieniem ZN stopnia 3+.	84

Tab. 24. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w HNSCC przedstawione w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.	85
Tab. 25. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali każdy zaplanowany cykl leczenia w grupie PEM+SoC w badaniu KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).*	86
Tab. 26. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali każdy zaplanowany cykl leczenia w grupie SoC w badaniu KEYNOTE-689 (populacja CPS ≥ 1).*	87
Tab. 27. Czas trwania leczenia poszczególnymi lekami w schematach leczenia systemowego w stanie L/SR.....	88
Tab. 28. Schematy dawkowania leków stosowanych w I i II linii leczenia HNSCC w stanie IRP.	90
Tab. 29. Koszt zakupu leków.	98
Tab. 30. Koszt podania leków.	98
Tab. 31. Koszty monitorowania leczenia.....	99
Tab. 32. Koszty operacji.....	99
Tab. 33. Koszty radioterapii.....	100
Tab. 34. Odsetek operacji i radioterapii przeprowadzanych w stanie L/SR (populacja CPS ≥ 1).	100
Tab. 35. Udział w rynku poszczególnych terapii systemowych stosowanych w stanie L/SR (populacja CPS ≥ 1).....	101
Tab. 36. Udział w rynku schematów pierwszej linii leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥ 1).....	102
Tab. 37. Udział w rynku schematów drugiej linii leczenia nawrotowego/przerzutowego HNSCC (populacja CPS ≥ 1).....	103
Tab. 38. Tygodniowe zużycie zasobów w stanie EF.....	104
Tab. 39. Tygodniowe zużycie zasobów w stanie L/SR i IRP.....	104
Tab. 40. Jednorazowe koszty zużycia zasobów.....	105
Tab. 41. Koszt leczenia zaburzeń krwi.....	106
Tab. 42. Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu.	106
Tab. 43. Koszt opieki paliatywnej (Zarządzenie Prezesa NFZ 54/2024/DSOZ, Wilczkowski 2024, NFZ Informatora o Umowach).	107
Tab. 44. Podsumowanie kluczowych założeń modelu i uzasadnień analizy podstawowej.	108
Tab. 45. Podsumowanie parametrów kosztowych.....	111
Tab. 46. Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego w USA dla PEM+SoC vs SoC w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 (Qian 2025).....	113
Tab. 47. Dane wejściowe do PSA (populacja CPS ≥ 1).....	116
Tab. 48. Wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS i bez RSS: PEM+SoC vs SoC.....	120
Tab. 49. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS i bez RSS.	122
Tab. 50. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS i bez RSS.	125
Tab. 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariancie z RSS i bez RSS: PEM+SoC vs SoC.....	128

Tab. 52. Wyniki analizy progowej: PEM+SoC vs Soc.	130
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 15.12.2025 r.	143
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.12.2025 r.	144
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 15.12.2025 r.	144
Tab. 56. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	146
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 15.12.2025 r.	147
Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 15.12.2025 r.	148
Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 15.12.2025 r.	148
Tab. 60. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	149
Tab. 61. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	150
Tab. 62. Tablice trwania życia w 2024 r. na podstawie danych GUS 2025.	150
Tab. 63. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	152

Bibliografia

AKL Keytruda	[Redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
Akmar 2021	Akmar L, Cunnell M, Kelly C, Kovarik J, Iqbal MS. Concomitant weekly cisplatin-based chemoradiotherapy in head and neck cancer: the value of a second measured glomerular filtration rate during treatment. Br J Radiol. Feb 1 2021;94(1118):20200717.
APD Keytruda	[Redacted] Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3, 2016.
Bossi 2017	Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, Denaro N, Caponigro F, Airolidi M, Moro C, Vaccher E, Sponghini A, Caldara A, Rinaldi G, Ferrau F, Nolè F, Lo Vullo S, Tettamanzi F, Hollander L, Licitra L. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol. 2017 Nov 1;28(11):2820-2826. doi: 10.1093/annonc/mdx439. PMID: 28950305.
Burbure 2021	Burbure N, Handorf E, Ridge JA, et al. Prognostic significance of HPV status and treatment modality in hypopharyngeal cancer. Head Neck. 2021;43(10):3042-3052.
Briggs 2011	Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press; 2011.
CADTH PC0253	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Recommendation: Nivolumab (Opdivo) for the adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastroesophageal junction cancer in patients who have residual pathologic disease following prior neoadjuvant chemoradiotherapy [PC0253]. https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0253%20Opdivo%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf
CDA-AMC 2025	Canada's Drug Agency. Reimbursement Recommendation. Pembrolizumab (Keytruda). Indication: For the treatment of adult patients with resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) whose tumours express PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥ 1], as neoadjuvant treatment as monotherapy, continued as adjuvant treatment in combination with radiotherapy (RT) with or without cisplatin and then as monotherapy. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0410-Pembrolizumab_Recommendation.pdf [dostęp 17.11.2025 r.].
CDA-AMCa	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). Final Economic Guidance Report: Pembrolizumab (Keytruda) for Melanoma Adjuvant Therapy. https://www.cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-details
CDA-AMCb	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC). Final Economic Guidance Report: Pembrolizumab (Keytruda) for Renal Cell Carcinoma. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnEGR_NOREDACT-ABBREV_Post02Apr2020_final.pdf
ChPL Docetaksel	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Docetaksel. https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 17.11.2025 r.].

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Keytruda® (pembrolizumab). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.].
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego. Opdivo® (niwolumab). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.].
Chen 2023	Chen S, et al. Developing a predictive nomogram and web-based survival calculator for locally advanced hypopharyngeal cancer: A propensity score-adjusted, population-based study. <i>Biomol Biomed</i> . 2023;23(5):902-913.
Cooper 2004	Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. <i>N Engl J Med</i> . May 6 2004;350(19):1937-44. doi:10.1056/NEJMoa032646.
D'cruz 2013	D'cruz A, Lin T, Anand A, et al. Consensus recommendations for management of head and neck cancer in Asian countries: a review of international guidelines. <i>Oral oncology</i> . 2013;49(9):872-877.
Dixon 2006	Dixon S, et al. Quality of life and cost-effectiveness of interferon-alpha in malignant melanoma: results from randomised trial. <i>British Journal of Cancer</i> . 2006;94.4:492.
Eggermont 2022	Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. <i>NEJM Evid</i> . 2022;1(11):10.1056/EVIDoa2200214.
Eggermont 2021	Eggermont AM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 2021;22(5):643-654.
Eggermont 2018	Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. <i>N Engl J Med</i> . May 10 2018;378(19):1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357.
Forastiere 1992	Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 1992;10(8):1245-1251.
Gibson 2005	Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized Phase III Evaluation of Cisplatin Plus Fluorouracil Versus Cisplatin Plus Paclitaxel in Advanced Head and Neck Cancer (E1395): An Intergroup Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. <i>J Clin Oncol</i> . 2005;23(15):3562-3567.
Gilbert 2009	Gilbert R, Devries-Aboud M, Winkvist E, Waldron J, McQuestion M. The management of head and neck cancer in Ontario. <i>Cancer Care Ontario</i> ; 2009.
Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. <i>Value Health</i> . 2010;13(2):289-97.
Golicki 2015	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2015;125(1-2):18-26.
Grégoire 2010	Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E, group EEEgw. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of oncology</i> . 2010;21(suppl_5):v184-v186.
Guigay 2021	Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouazid E, Lafond C, Taberna M, Geoffrois L, Martin L, Capitain O, Cupissol D, Castanie H, Vansteene D,

	Schafhausen P, Johnson A, Even C, Sire C, Duplomb S, Evrard C, Delord JP, Laguerre B, Zanetta S, Chevassus-Clément C, Fraslin A, Louat F, Sinigaglia L, Keilholz U, Bourhis J, Mesia R; GORTEC; AIO; TTCC, and UniCancer Head and Neck groups. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2021 Apr;22(4):463-475. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33684370.
GUS 2025	Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia w 2024 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/ [dostęp 08.12.2025 r.].
Hernández Alava 2022	Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK: Report by the Decision Support Unit (2022). https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d .
Hinchliffe 2013	Hinchliffe SR, Lambert PC. Flexible parametric modelling of cause-specific hazards to estimate cumulative incidence functions. <i>BMC Med Res Methodol</i> . Feb 6 2013;13:13. doi:10.1186/1471-2288-13-13.
Homer 2024	Homer JJ, Winter SC, Abbey EC, et al. Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, Sixth Edition. <i>J Laryngol Otol</i> . Apr 2024;138(S1):S1-S224. doi:10.1017/S0022215123001615.
Jacobs 1992	Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. <i>J Clin Oncol</i> . 1992;10(2):257-263.
KEYNOTE-048	Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, Psyrri A, Basté N, Neupane P, Bratland Å, Fuereder T, Hughes BGM, Mesia R, Ngamphaiboon N, Rordorf T, Wan Ishak WZ, Hong RL, González Mendoza R, Roy A, Zhang Y, Gumuscu B, Cheng JD, Jin F, Rischin D; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> . 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7. Epub 2019 Nov 1. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2020 Jan 25;395(10220):272. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30116-1. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2020 Feb 22;395(10224):564. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30254-3. Erratum in: <i>Lancet</i> . 2021 Jun 12;397(10291):2252.
KEYNOTE-689	Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, Chernock R, Tahara M, Harrington KJ, Klochikhin AL, Braña I, Vasconcelos Alves G, Hughes BGM, Oliva M, Pinto Figueiredo Lima I, Ueda T, Rutkowski T, Schroeder U, Mauz PS, Fuereder T, Laban S, Oridate N, Popovtzer A, Mach N, Korobko Y, Costa DA, Hooda-Nehra A, Rodriguez CP, Bell RB, Manschot C, Benjamin K, Gumuscu B, Adkins D; KEYNOTE-689 Investigators. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2025 Jul 3;393(1):37-50.
Komunikat DGL	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do września 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8856.html [dostęp: 08.12.2025 r.].
Komunikat Prezesa AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania

	dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/ [dostęp: 08.12.2025 r.].
Leeman 2017	Leeman JE, Li J, Pei X, et al. Patterns of Treatment Failure and Postrecurrence Outcomes Among Patients With Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma After Chemoradiotherapy Using Modern Radiation Techniques. <i>JAMA Oncol.</i> 2017;3:1487-1494.
Lipson 2013	Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. <i>Clinical Cancer Research.</i> 2013;19(2):462-468.
Malhotra 2014	Malhotra B, Moon J, Kucuk O, et al. A phase II trial of biweekly gemcitabine and paclitaxel with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): SWOG study S0329. <i>Head & Neck.</i> 2014;36:10.1002/hed.23522.
Meregaglia 2017	Meregaglia M, Cairns J. A systematic literature review of health state utility values in head and neck cancer. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2017 Sep 2;15(1):174.
Mesía 2013	Mesía R, Pastor M, Grau J, Del Barco E. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. <i>Clinical and Translational Oncology.</i> 2013;15(12):1018-1024.
Muchadeyi 2022	Muchadeyi MT, Hernandez-Villafuerte K, Schlander M. Quality appraisal for systematic literature reviews of health state utility values: a descriptive analysis. <i>BMC Med Res Methodol.</i> 2022 Nov 25;22(1):303.
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers. Version 1.2026. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf [dostęp: 18.12.2025 r.].
NFZ Informator o umowach	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informator o umowach. https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ [dostęp: 08.12.2025 r.].
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual [PMG36]. 2022. https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation .
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence. DSU Technical Support Document 19: Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. 2017. June 2. http://nicedsu.org.uk/technical-support-documents/partitioned-survival-analysis-tsd/
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guide to Methods of Technology Appraisal. 2013. http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword
NICE DSU	National Institute for Health and Care Excellence. DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survival-analysis.updated-March-2013.v2.pdf
NICE TA1017	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with chemotherapy before surgery (neoadjuvant) then alone after surgery (adjuvant) for treating resectable non-small-cell lung cancer [TA1017]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1017 .
NICE TA837	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma [TA837]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta837 .

NICE TA830	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma [TA830]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta830 .
NICE TA761	National Institute for Health and Care Excellence. Osimertinib for adjuvant treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer after complete tumour resection [TA761]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta761
NICE TA746	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for adjuvant treatment of resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer [TA746]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta746
NICE TA632	National Institute for Health and Care Excellence. Trastuzumab emtansine for adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer [TA632]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta632
NICE TA569	National Institute for Health and Care Excellence. Pertuzumab for adjuvant treatment of HER2-positive early stage breast cancer [TA569]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta569
NICE TA473	National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab for treating recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck [TA473]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta473
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/091/REK/2025%2006%2025%20Obwieszczenie%20Rekomendacja%2072%202025.pdf [dostęp: 08.12.2025 r.]. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 08.12.2025 r.].
Oguejiofor 2025	Oguejiofor K, Ramkumar S, Nabi AA, et al. Comparing Survival Outcomes and Recurrence Patterns in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma (OSCCC) Patients Treated With Curative Intent Either With Adjuvant or Definitive (Chemo)radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). Jul 2025;43:103855. doi:10.1016/j.clon.2025.103855
Pauken 2015	Pauken KE, Wherry EJ. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. Trends in immunology. 2015;36(4):265-276.
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 15.12.2025 r.].
Putter 2007	Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. Stat Med. May 20 2007;26(11):2389-430. doi:10.1002/sim.2712
Reck 2021	Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score $\geq$ 50. J Clin Oncol. Jul 20 2021;39(21):2339-2349. doi:10.1200/JCO.21.00174
Reck 2019	Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score

	of 50% or Greater. J Clin Oncol. Mar 1 2019;37(7):537-546. doi:10.1200/JCO.18.00149
Reck 2016	Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. Nov 10 2016;375(19):1823-1833. doi:10.1056/NEJMoa1606774
Rozporządzenie MZ	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.
Schmid 2023	Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Pembrolizumab or placebo + chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage triple-negative breast cancer: Updated event-free survival results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress; 2023; Madrid, Spain.
Schmid 2022	Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. Feb 10 2022;386(6):556-567. doi:10.1056/NEJMoa2112651
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 08.12.2025 r.].
Urba 2012	Urba S, van Herpen CML, Sahoo TP, et al. Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. Cancer. 2012;118(19):4694-4705.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 26 czerwca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20250000907 [dostęp 05.08.2025 r.].
Vermorken 2007	Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, Knecht R, Amellal N, Schueler A, Baselga J. Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol. 2007 Jun 1;25(16):2171-7. doi: 10.1200/JCO.2006.06.7447. PMID: 17538161.
Williams 2017a	Williams C, Lewsey JD, Briggs AH, Mackay DF. Cost-effectiveness Analysis in R Using a Multi-state Modeling Survival Analysis Framework: A Tutorial. Med Decis Making. May 2017;37(4):340-352. doi:10.1177/0272989X16651869
Williams 2017b	Williams C, Lewsey JD, Mackay DF, Briggs AH. Estimation of Survival Probabilities for Use in Cost-effectiveness Analyses: A Comparison of a Multi-state Modeling Survival Analysis Approach with Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling. Med Decis Making. May 2017;37(4):427-439. doi:10.1177/0272989X16670617
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 08.12.2025 r.].