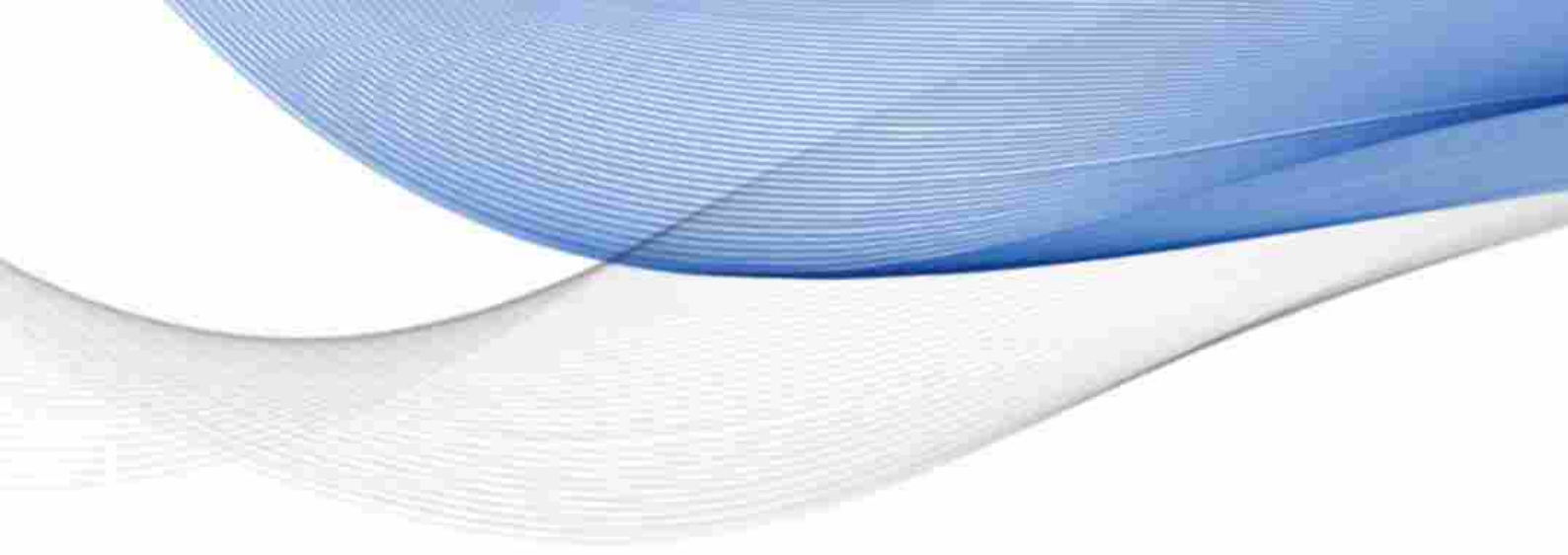




Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi

Analiza kliniczna

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

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów.....	5
Streszczenie.....	6
Słowa kluczowe.....	13
1 Cel analizy klinicznej	14
2 Analiza problemu decyzyjnego.....	15
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne	16
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	22
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	24
3.1.1 Kryteria włączenia.....	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	25
3.2 Źródła danych	25
3.3 Strategie wyszukiwania badań	26
3.4 Selekcja informacji.....	28
3.5 Ocena wiarygodności badań	28
3.6 Strategia ekstrakcji danych	29
3.7 Analiza statystyczna.....	29
4 Wyniki przeglądu systematycznego	31
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	32
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	32
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	33
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych	36
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia	37
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	41
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych	44
4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie	44
4.3 Wyniki wyszukiwania badań obserwacyjnych	46
4.4 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	46
5 Analiza skuteczności	47
5.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	47
5.2 Duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR)	54
5.3 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)	55
5.4 Przeżycie całkowite (OS)	56
5.5 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30	59
5.6 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35.....	61
5.7 Realizacja kolejnych etapów leczenia	63
5.8 Opóźnienie operacji	70

5.9	Eksploracyjne punkty końcowe (doniesienia konferencyjne)	74
6	Analiza bezpieczeństwa	76
6.1	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	77
6.2	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia	80
6.3	Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia	92
6.4	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego	95
6.5	Ciężkie zdarzenia niepożądane	103
6.6	Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją	107
7	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	114
7.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 114	
7.2	Europejska Agencja Leków	114
7.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	115
7.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	116
8	Ograniczenia	118
9	Dyskusja	120
10	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	125
11	Wnioski	130
12	Aneks	132
12.1	Arkusze oceny wg skali Jadad	132
12.2	Arkusze oceny wg skali Cochrane	132
12.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	133
12.4	Spis badań włączonych	138
12.5	Spis badań wykluczonych	139
12.6	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	141
12.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	144
	Spis rycin	146
	Spis tabel	150
	Bibliografia	153

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CIS	cisplatyna
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
ECOG	skala <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> , oceniająca stopień sprawności pacjenta
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EORTC QLQ-H&N35	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head and Neck35</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GHS	ogólny stan zdrowia (ang. <i>Global Health Status</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
mPR	duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>major pathological response</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n_i/n_k	liczba zdarzeń w grupie interwencji/grupie kontrolnej
N_i/N_k	liczba pacjentów w grupie interwencji/grupie kontrolnej
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NR	nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
pCR	całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PEM	pembrolizumab
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RT	radioterapia
SoC	opieka standardowa (ang. <i>standard of care</i>), tj. operacja + radioterapia ± cisplatyna
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka 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) 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.

Metodyka

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych (Rozporządzenie MZ).

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library* (data odcięcia: 15 grudnia 2025 r.) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA). W procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych i rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

W niniejszej analizie włączano badania z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. randomizowane badania kliniczne oraz opracowania wtórne, jak również badania z niższego poziomu wiarygodności, tj. badania obserwacyjne.

Wyniki - dostępne dane

Do 15 grudnia 2025 r. w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano i włączono do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-689 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem. Nie odnaleziono opracowań wtórnych i badań porównujących efektywność praktyczną pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych.

Wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów z ekspresją CPS ≥ 1 były dostępne dla niemal wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności, natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku lub przeszli operację (w tym pacjentów z CPS < 1 lub nieznanym CPS stanowiących ok. 4,5% populacji całkowitej badania).

Podsumowanie wyników analizy skuteczności w populacji CPS-1 w badaniu KEYNOTE-689 dla pierwszej analizy okresowej, tj. mediany obserwacji wynoszącej 38,3 mies. (data odcięcia: 25 lipca 2024 r.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności w populacji CPS-1 w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	- Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 59,7 mies. [95% CI: 37,9; NR] w grupie PEM+SoC i 29,6 mies. [95% CI: 19,5; 41,9] w grupie SoC. - Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 30% w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (HR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,89], p=0,003). - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,67 [95% CI: 0,49; 0,91], p=0,01, RD=-0,10 [95% CI: -0,17; -0,02], p=0,01, NNT_{38,3 mies.}=11 [95% CI: 6; 44]), w tym odsetek pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,41 [95% CI: 0,25; 0,69], p=0,0007, RD=-0,08 [95% CI: -0,13; -0,04], p=0,0005, NNT_{38,3 mies.}=13 [95% CI: 8; 28]).
Duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR)	U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano dużą odpowiedź patomorfologiczną (OR=73,84 [95% CI: 4,51; 1209,54], p=0,003, RD=0,10 [95% CI: 0,07; 0,13], p<0,00001, NNT=11 [95% CI: 8; 16]).
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)	U istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (OR=22,93 [95% CI: 1,35; 390,71], p=0,03, RD=0,03 [95% CI: 0,01; 0,05], p=0,001, NNT=32 [95% CI: 20; 81]).
Przeżycie całkowite (OS)	- Ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe o 28% w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (HR=0,72 [95%CI: 0,56; 0,94], p<0,05). - Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,71 [95% CI: 0,52; 0,98], p=0,04, RD=-0,08 [95% CI: -0,15; -0,01], p=0,03, NNT_{38,3 mies.}=14 [95% CI: 7; 182]).
Jakość życia (QoL)	Zmiana jakości życia od wartości wyjściowych według kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-H&N35 była porównywalna w grupie PEM+SoC i SoC.
Realizacja kolejnych etapów leczenia	- W grupie PEM+SoC istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów nie otrzymał leczenia w porównaniu do grupy SoC (OR=0,08 [95% CI: 0,02; 0,25], p<0,0001, RD=-0,09 [95% CI: -0,12; -0,06], p<0,00001, NNT=11 [95% CI: 9; 18]). - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku pacjentów, którzy przeszli operację. - Wyniki niezależnego przeglądu patomorfologicznego wykazały obecność cech patomorfologicznych wysokiego ryzyka u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=0,60 [95% CI: 0,44; 0,82], p=0,001, RD=-0,12 [95% CI: -0,19; -0,05], p=0,0010, NNT=9 [95% CI: 6; 21]), co spowodowało konieczność zastosowania cisplatyny u znamienne mniejszego odsetka chorych w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=0,62 [95% CI: 0,44; 0,87], p=0,006, RD=-0,12 [95% CI: -0,20; -0,03], p=0,006, NNT=9 [95% CI: 6; 30]). - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku pacjentów, którzy podjęli leczenie adjuwantowe po operacji, przy czym rozpoczęcie leczenia adjuwantowego nastąpiło wcześniej u istotnie statystycznie większego odsetka w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC, tj.

Punkt końcowy	Wyniki
	w ciągu 6 tyg. od operacji (OR=1,62 [95% CI: 1,15; 2,30], p=0,006, RD=0,12 [95% CI: 0,03; 0,20], p=0,006, NNT=9 [95% CI: 6; 30]) i 7 tyg. od operacji (OR=1,62 [95% CI: 1,11; 2,35], p=0,01, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], p=0,01, NNT=10 [95% CI: 6; 43]).
Opóźnienie operacji	• Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji łącznie był istotnie statystycznie większy w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=3,96 [95% CI: 1,94; 8,10], p=0,0002, RD=0,09 [95% CI: 0,04; 0,13], p<0,0001, NNT=na), w tym z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=10,79 [95% CI: 1,38; 84,07], p=0,02, RD=0,03 [95% CI: 0,01; 0,05], p=0,004, NNT=na). Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości opóźnionych operacji z powodu zmiany harmonogramu w grupie PEM+SoC w porównaniu do PEM, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=4,37 [95% CI: 0,94; 20,39], p=ns, RD=0,02 [95% CI: 0,001; 0,04], p=0,04, NNT=na).

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu KEYNOTE-689 dla pierwszej analizy okresowej, tj. mediany obserwacji wynoszącej 38,3 mies. (data odcięcia: 25 lipca 2024 r.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	• Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia oraz ≥ 3. stopnia była porównywalna w grupie PEM+SoC i SoC (odpowiednio 81,4% i 81,9% oraz 44,6% i 42,9%). • Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu. • Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=2,02 [95% CI: 1,29; 3,15], p=0,002, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,14], p=0,001, NNH_{38,3 mies.}=11 [95% CI: 7; 29]).
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia	Istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano: • niedoczynność tarczycy (OR=12,39 [95% CI: 5,30; 28,95], p<0,00001, RD=0,17 [95% CI: 0,13; 0,22], p<0,00001, NNH_{38,3 mies.}=5 [95% CI: 4; 7]); • świąd (OR=27,43 [95% CI: 3,71; 202,55], p=0,001, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], p<0,00001, NNH_{38,3 mies.}=12 [95% CI: 9; 20]); • wysypkę (OR=55,98 [95% CI: 3,41; 920,11], p=0,005, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], p<0,00001, NNH_{38,3 mies.}=12 [95% CI: 9; 19]); • nadczynność tarczycy (OR=5,01 [95% CI: 1,91; 13,18], p=0,001, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,09], p=0,0001, NNH_{38,3 mies.}=16 [95% CI: 11; 35]); • zapalenie płuc (OR=35,93 [95% CI: 2,16; 597,49], p=0,01, RD=0,05 [95% CI: 0,03; 0,08], p<0,0001, NNH_{38,3 mies.}=19 [95% CI: 13; 34]). Istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano:

Punkt końcowy	Wyniki
	- uszkodzenie skóry podczas radioterapii (OR=0,73 [95% CI: 0,54; 0,99], p=0,05, RD=-0,08 [95% CI: -0,15; -0,002], p=0,04, NNH=na); - zapalenie jamy ustnej (OR=0,58 [95% CI: 0,43; 0,79], p=0,0006, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,06], p=0,0005, NNH=na); - zmniejszoną liczbę neutrofili (OR=0,57 [95% CI: 0,37; 0,88], p=0,01, RD=-0,07 [95% CI: -0,13; -0,02], p=0,01, NNH=na); - dysfagię (OR=0,62 [95% CI: 0,39; 0,98], p=0,04, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,002], p=0,04, NNH=na); - zmniejszoną liczbę płytek krwi (OR=0,49 [95% CI: 0,25; 0,96], p=0,04, RD=-0,04 [95% CI: -0,07; -0,002], p=0,04, NNH=na).
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 . stopnia	Istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano: - zmniejszenie liczby neutrofili (OR=0,42 [95% CI: 0,23; 0,74], p=0,003, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,02], p=0,003, NNH=na); - zmniejszenie liczby białych krwinek (OR=0,38 [95% CI: 0,19; 0,75], p=0,005, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,02], p=0,005, NNH=na).
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występujące w fazie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA	Istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano: - zaburzenia endokrynologiczne (OR=8,22 [95% CI: 4,35; 15,53], p<0,00001, RD=0,23 [95% CI: 0,17; 0,29], p<0,00001, NNH_{38,3 mies.}=4 [95% CI: 3; 5]); - infekcje i zarażenia pasożytnicze (OR=1,62 [95% CI: 1,04; 2,53], p=0,03, RD=0,07 [95% CI: 0,01; 0,13], p=0,03, NNH_{38,3 mies.}=14 [95% CI: 7; 177]); - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (OR=2,39 [95% CI: 1,58; 3,60], p<0,0001, RD=0,15 [95% CI: 0,08; 0,22], p<0,0001, NNH_{38,3 mies.}=6 [95% CI: 4; 12]); - zaburzenia naczyniowe (OR=4,46 [95% CI: 1,48; 13,44], p=0,008, RD=0,05 [95% CI: 0,02; 0,08], p=0,004, NNH_{38,3 mies.}=21 [95% CI: 12; 64]).
Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA	- Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=1,69 [95% CI: 1,24; 2,30], p=0,0009, RD=0,13 [95% CI: 0,05; 0,20], p=0,0007, NNH_{38,3 mies.}=7 [95% CI: 4; 18]). Istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano: - zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR=2,05 [95% CI: 1,17; 3,61], p=0,01, RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,10], p=0,009, NNH_{38,3 mies.}=17 [95% CI: 10; 72]); - urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą (OR=1,94 [95% CI: 1,05; 3,59], p=0,03, RD=0,04 [95% CI: 0,005; 0,08], p=0,03, NNH_{38,3 mies.}=23 [95% CI: 12; 212]); - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (OR=2,08 [95% CI: 1,11; 3,89], p=0,02, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,08], p=0,02, NNH_{38,3 mies.}=21 [95% CI: 11; 119]).
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje	Istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC raportowano ZN o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia (OR=6,73 [95% CI: 4,42; 10,25], p<0,00001, RD=0,33 [95% CI: 0,27; 0,39], p<0,00001, NNH_{38,3 mies.}=3 [95% CI: 2; 3]):

Punkt końcowy	Wyniki
związane z infuzją	- niedoczynność tarczycy (OR=5,74 [95% CI: 3,33; 9,88], $p<0,00001$, RD=0,19 [95% CI: 0,14; 0,24], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=5 [95% CI: 4; 7]); - nadczynność tarczycy (OR=2,97 [95% CI: 1,43; 6,14], $p=0,003$, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,09], $p=0,002$, NNH_{38,3 mies.}=17 [95% CI: 10; 45]); - zapalenie płuc (OR=37,88 [95% CI: 2,28; 628,89], $p=0,01$, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,08], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=18 [95% CI: 12; 32]); - zapalenie jelita grubego (OR=8,03 [95% CI: 1,01; 63,72], $p=0,05$, RD=0,02 [95% CI: 0,005; 0,04], $p=0,01$, NNH_{38,3 mies.}=45 [95% CI: 25; 221]); ≥3 stopnia (OR=17,34 [95% CI: 4,14; 72,61], $p<0,0001$, RD=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=10 [95% CI: 7; 16]); - wykazano trend w kierunku większej częstości występowania ciężkich reakcji skórnych, zapalenia wątroby, niewydolności nadnerczy i zapalenia trzustki w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystyczne. ZN o podłożu immunologicznym ≥3 stopnia łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=17,34 [95% CI: 4,14; 72,61], $p<0,0001$, RD=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=10 [95% CI: 7; 16]), w tym zapalenie płuc u 6 pacjentów, z czego jedno zdarzenie było stopnia 5.

Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi przedstawiono na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-689 porównującego bezpośrednio PEM+SoC z SoC.

Wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów z ekspresją CPS ≥ 1 były dostępne dla niemal wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności, natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku lub przeszli operację (w tym pacjentów z CPS<1 lub nieznanym CPS stanowiących ok. 4,5% populacji całkowitej badania).

Wyniki analizy klinicznej na podstawie zidentyfikowanego badania KEYNOTE-689 jednoznacznie wskazują na potwierdzoną, wysoką skuteczność terapii pembrolizumabem w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), oraz drugorzędowych punktów końcowych, tj. duża i całkowita odpowiedź patomorfologiczna oraz przeżycie całkowite. Po 38,3 mies. obserwacji w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC obserwowano:

- o istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu o 30%, tj. wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS);
- o istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonu o 28%, tj. wydłużenie przeżycia całkowitego (OS);
- o istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (mPR) o 10%;

- o istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) o 3%.

Zmiana jakości życia od wartości wyjściowych według kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-H&N35 była porównywalna w obu grupach.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi FDA 2018 dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych oraz wytycznymi EMA 2012 dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, jak również wynikami metaanaliz przedstawionych w rozdz. 5 APD Keytruda, przeżycie wolne od zdarzeń i odpowiedź patomorfologiczna należy do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach klinicznych, stanowiących wiarygodne surogaty dla przeżycia całkowitego.

Podanie pembrolizumabu przed operacją spowodowało opóźnienie operacji u istotnie większego odsetka pacjentów grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC, niemniej odsetek pacjentów, u których przeprowadzono resekcję chirurgiczną był porównywalny w obu grupach. Podobnie, odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli terapię adjuwantową był zbliżony w obu grupach, przy czym istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie PEM+SoC rozpoczął terapię adjuwantową w zaplanowanym terminie do 6 tygodni od operacji. U istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie PEM+SoC stwierdzono wysokie ryzyko nawrotu (niezależna ocena patomorfologiczna), co przełożyło się na mniejszy odsetek pacjentów leczonych cisplatyną w tej grupie. Co więcej, po 36 mies. obserwacji w grupie PEM+SoC raportowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania przerzutów odległych w porównaniu do grupy SoC.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie, w tym ≥ 3 stopnia, prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu. Jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych poddanych analizie, w grupie PEM+SoC istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla immunoterapii, tj. zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (niedoczynność i nadczynność tarczycy, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego) oraz reakcje skórne (świąd, wysypka). Z drugiej strony, w grupie SoC istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla radioterapii i chemioterapii, takie jak uszkodzenie skóry podczas radioterapii, zapalenie jamy ustnej, zmniejszona liczba neutrofili i płytek krwi, pomimo, że w grupie PEM+SoC również podawana była radioterapia i cisplatyna. Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa należy pamiętać, że w grupie PEM+SoC całkowity czas leczenia wyniósł 9,1 mies., podczas gdy w grupie SoC długość terapii była 3-krrotnie krótsza i trwała 2,9 mies. Pembrolizumab w leczeniu nowotworów złośliwych dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO), oraz opracowane metody leczenia najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

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), które są często aktualizowane. 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, a wyniki badania klinicznego KEYNOTE-689 powinny stanowić podstawę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Podsumowując, 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 kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka 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) 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.

Na podstawie wytycznych klinicznych [REDACTED] 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).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (APD Keytruda). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu raka głowy i szyi wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. 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).
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, choroby, zdarzeń lub nawrotu, • czas do wystąpienia progresji, choroby, zdarzenia lub nawrotu, • radiologiczna odpowiedź na leczenie, • odpowiedź patomorfologiczna, • punkty końcowe związane z operacją, • jakość życia. Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zgony.
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

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*).

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Na podstawie danych pochodzących z portalu *Global Cancer Observatory* (GCO), prowadzonego przez *International Agency for Research on Cancer* (IARC) w 2022 r. w populacji osób w wieku 15+ lat na całym świecie odnotowano 770 096 nowych zachorowań i 384 545 zgonów z powodu raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani, a szacowana 5-letnia chorobowość wynosi 2,14 mln - patrz tabela poniżej. Mężczyźni są znacznie bardziej narażeni na HNSCC niż kobiety (IARC 2025).

Tab. 4. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u osób w wieku 15+ lat w różnych częściach świata (IARC 2024).

Region	Zachorowalność		Umieralność		Chorobowość		
	Liczba	ASR	Liczba	ASR	1-rocza	3-letnia	5-letnia
Afryka	29 845	5,2	18 450	3,3	17 245	46 359	71 464
Ameryka Łacińska	48 480	8,5	25 211	4,3	35 118	91 832	138 809
Ameryka Północna	62 451	13,6	13 872	2,6	54 660	141 662	212 367
Europa	148 237	14,9	65 682	6,3	122 847	316 977	475 619
Oceania	6 734	15,7	1 764	3,7	5 414	13 943	20 970
Azja	474 349	11,7	259 566	6,3	308 385	803 936	1 220 606
Polska	9 865	20,5	5 183	10,2	8 214	21 340	32 204
Świat	770 096	11,4	384 545	5,6	543 669	1 414 709	2 139 835

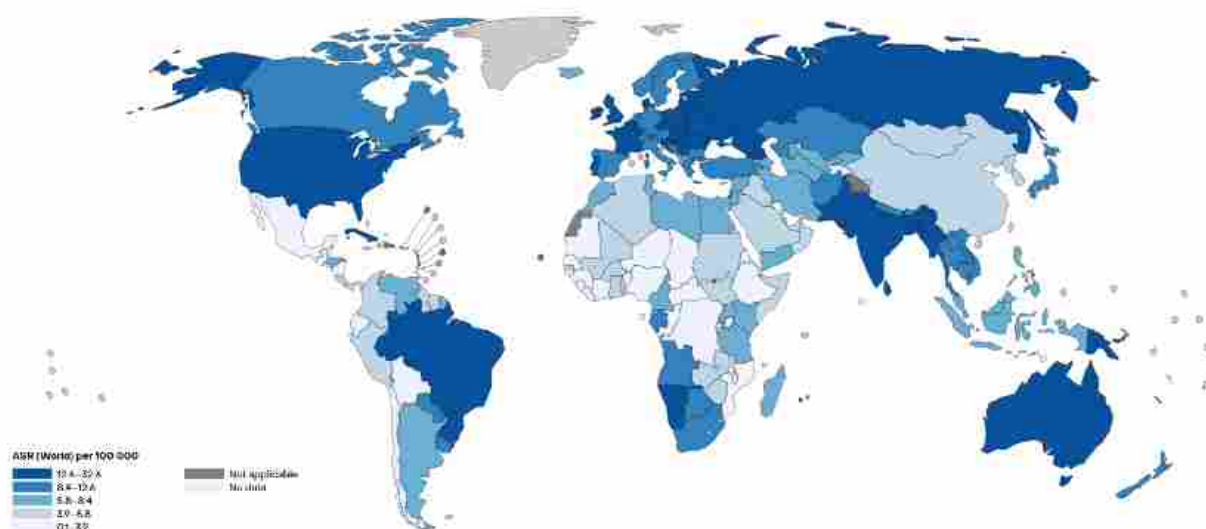
ASR - wskaźnik standaryzowane według wieku (ang. *age-standardised rate*).

Analiza globalnych trendów z wykorzystaniem bazy danych GBD (*Global Burden of Disease*) z lat 1990-2019 wykazała, że standaryzowane względem wieku wskaźniki zachorowalności na HNSCC stopniowo rosły, a szacowana roczna zmiana procentowa w latach 1990-2019 wyniosła 0,35 (Zhou 2024). Rosnącą częstość występowania nowotworów głowy i szyi można przypisać wzrostowi palenia tytoniu, spożycia alkoholu i częstości zakażeń HPV (głównie związanych z rakiem jamy ustnej i gardła) (Gormley 2022).

Na rysunkach poniżej przedstawiono światowe współczynniki zachorowalności, umieralności i 5-letniej chorobowości na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani dla osób w wieku 15+ lat w 2022 r. na podstawie danych pochodzących z portalu *Global Cancer Observatory* (GCO), prowadzonego przez *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (IARC 2025).

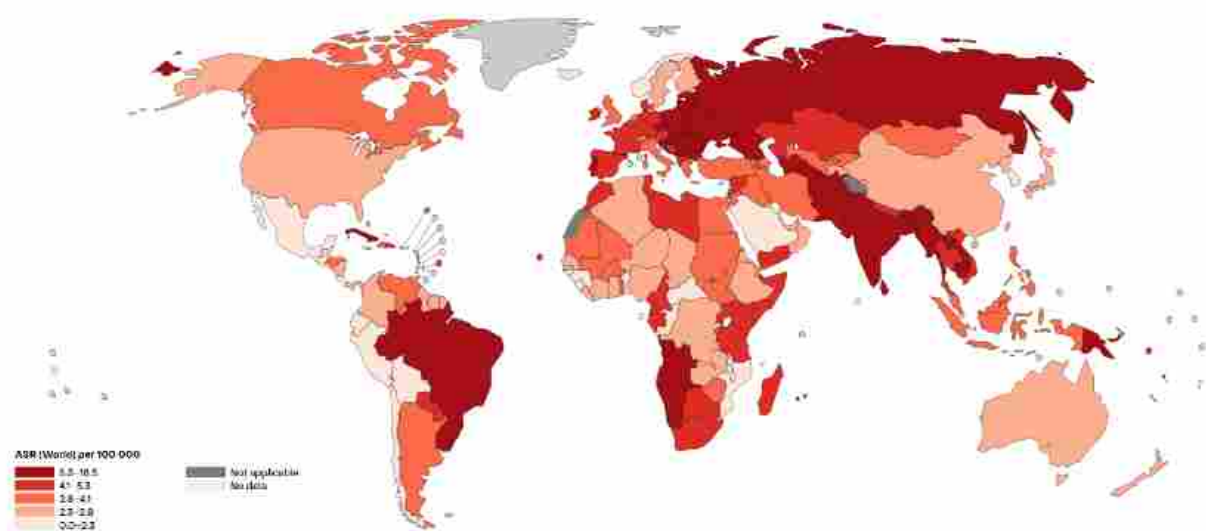
Ryc. 1. Globalne wskaźniki zachorowalności na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, age [15-85+], in 2022
Lip, oral cavity + Oropharynx + Hypopharynx + Larynx



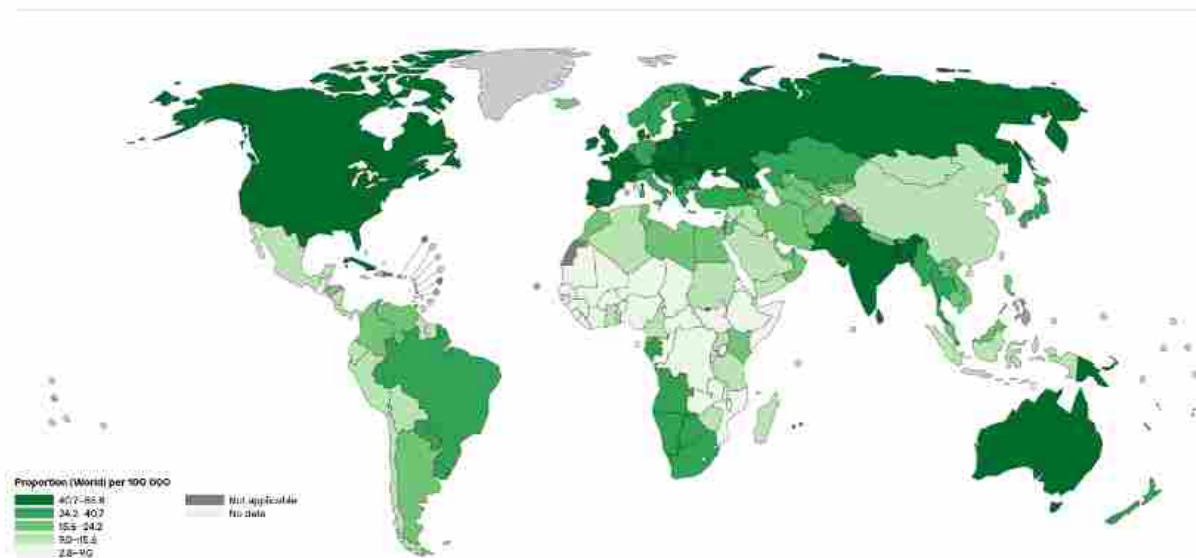
Ryc. 2. Globalne wskaźniki umieralności na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Both sexes, age [15-85+], in 2022
Lip, oral cavity + Oropharynx + Hypopharynx + Larynx



Ryc. 3. 5-letnia chorobowość w przypadku raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).

Estimated number of prevalent cases (5-year), as a proportion (World) per 100 000, Both sexes, age [15-85+], in 2022.
Lip, oral cavity + Oropharynx + Hypopharynx + Larynx



W ostatnich latach liczba zachorowań i zgonów z powodu nowotworów głowy i szyi opisanych kodami ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 jest na stabilnym poziomie, tj. ok. 5 500 nowych zachorowań rocznie i ok. 4 tys. zgonów rocznie - szczegóły w tabelach poniżej (KRN Raporty).

Tab. 5. Liczba zachorowań i współczynniki zachorowalności w latach 1999-2022 w Polsce w przypadku ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (KRN Raporty).

Rok	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Współczynnik surowy	Ryzyko skumulowane
1999	4596	13,30	18,55	14,85	1,43
2000	4697	13,49	18,88	15,24	1,46
2001	4652	13,17	18,32	14,97	1,40
2002	4695	12,99	18,35	14,99	1,42
2003	4793	13,03	18,28	15,21	1,40
2004	4810	12,84	18,11	15,17	1,40
2005	5058	13,18	18,86	15,87	1,48
2006	4947	12,86	18,22	15,45	1,41
2007	5091	12,93	18,39	15,83	1,43
2008	5237	13,00	18,63	16,24	1,45
2009	5319	12,95	18,72	16,45	1,47
2010	5073	12,16	17,44	15,54	1,36
2011	5056	11,86	17,24	15,47	1,36
2012	5336	12,29	17,90	16,31	1,42
2013	5340	12,15	17,77	16,32	1,41
2014	5653	12,59	18,43	17,28	1,47
2015	5942	13,00	19,18	18,17	1,53
2016	5751	12,44	18,41	17,60	1,47
2017	5625	12,04	17,81	17,24	1,42
2018	5436	11,47	17,02	16,69	1,37
2019	5474	11,45	16,96	16,84	1,36
2020	5024	10,34	15,48	15,47	1,25
2021	5789	11,93	18,07	18,05	1,47
2022	5529	11,38	17,21	17,30	1,41
2023	5549	11,35	17,11	17,37	1,39

ASE - standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności w odniesieniu do standardowej populacji Europy;
ASW - standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności w odniesieniu do standardowej populacji świata.

Tab. 6. Liczba zgonów i współczynniki umieralności w latach 1999-2022 w Polsce w przypadku ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (KRN Raporty).

Rok	Liczba zgonów	ASW	ASE	Wsp. Surowy	Ryzyko skumulowane
1999	2880	8,12	12,13	9,31	1,00
2000	2894	8,11	12,08	9,39	0,99
2001	3003	8,18	12,33	9,66	1,02
2002	3043	8,19	12,28	9,72	1,01
2003	2995	7,96	11,95	9,51	0,98
2004	3094	8,01	12,13	9,76	1,01
2005	3154	7,99	12,18	9,89	1,01
2006	3304	8,24	12,54	10,32	1,05
2007	3305	8,11	12,35	10,28	1,03
2008	3314	7,98	12,22	10,27	1,03
2009	3347	7,91	12,27	10,35	1,03
2010	3351	7,70	11,81	10,26	0,98
2011	3251	7,35	11,39	9,94	0,96
2012	3413	7,61	11,67	10,43	0,97
2013	3551	7,80	12,03	10,85	1,00
2014	3746	8,09	12,56	11,45	1,06
2015	3896	8,17	12,88	11,92	1,11
2016	3898	8,03	12,77	11,93	1,10
2017	4026	8,23	12,96	12,34	1,10
2018	4116	8,28	13,15	12,64	1,13
2019	4020	8,00	12,64	12,36	1,08
2020	4147	8,17	12,97	12,77	1,11
2021	4075	7,97	12,85	12,71	1,11
2022	3928	7,68	12,34	12,29	1,07
2023	4035	7,75	12,59	12,63	1,10

ASE - standaryzowany wg wieku współczynnik umieralności w odniesieniu do standardowej populacji Europy; ASW - standaryzowany wg wieku współczynnik umieralności w odniesieniu do standardowej populacji świata.

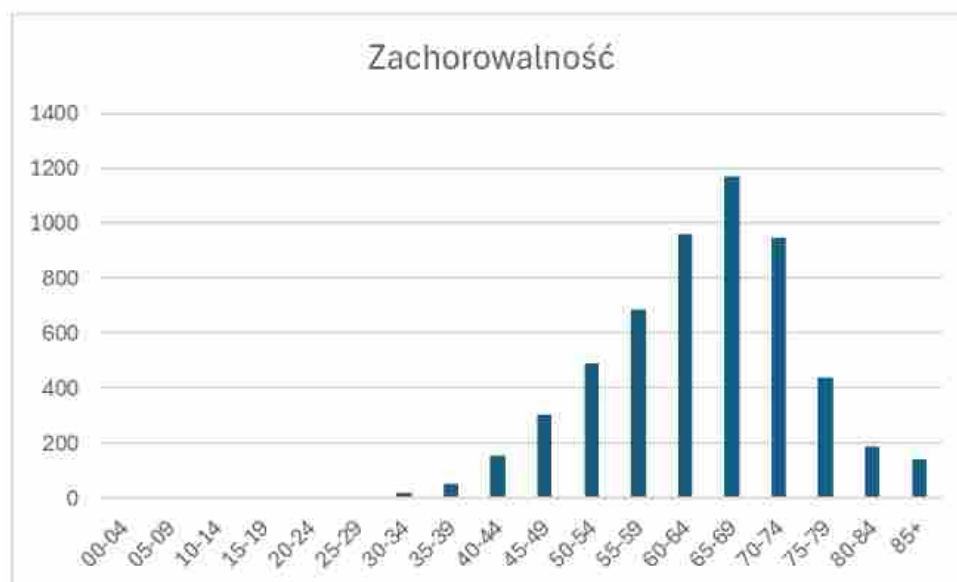
Nowotwory o kodach ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (łącznie 5 549 nowych przypadków) w 2023 roku stanowiły 3% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory i 4% zgonów z powodu nowotworów (4 035 zgonów) - patrz tabela poniżej. 77% nowych przypadków i 80% zgonów z powodu wymienionych kodów ICD-10 raportowano u mężczyzn (KRN Raporty).

Tab. 7. Epidemiologia nowotworów głowy i szyi w Polsce - liczba nowych zachorowań i zgonów (KRN Raporty).

Kod ICD-10	Wskazanie	Liczba nowych zachorowań			Liczba zgonów		
		Kobiety	Mężczyźni	Łącznie	Kobiety	Mężczyźni	Łącznie
C00-D09	Nowotwory łącznie	95 635	96 503	192 138	46 298	53 249	99 547
C01	Nasada języka	70	202	272	38	136	174
C02	Inne i nieokreślone części języka	190	453	643	132	327	459
C03	Dziąsło	49	63	112	19	32	51
C04	Dno jamy ustnej	138	321	459	106	313	419
C05	Podniebienie	64	113	177	28	67	95
C06	Inne i nieokreślone części jamy ustnej	141	228	369	64	147	211
C09	Migdałek	201	562	763	85	319	404
C10	Części ustna gardła	61	216	277	65	204	269
C12	Zachyłek gruszkowaty	22	150	172	16	85	101
C13	Część krtaniowa gardła	30	207	237	33	231	264
C14	Inne i bliżej nieokreślone umiejscowienie w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła	45	113	158	42	127	169
C32	Krtani	290	1620	1910	182	1237	1419
SUMA		1 301	4 248	5 549	810	3 225	4 035
% względem wszystkich nowotworów		1%	4%	3%	2%	6%	4%

Szczyt zachorowań przypada na 6. i 7. dekadę życia - patrz rysunek poniżej (KRN Raporty).

Ryc. 4. Zachorowalność według wieku w Polsce - dane za 2023 r. (KRN Raporty).



Dane literaturowe wskazują, że ok. 90% HNSCC jest typu płaskonabłonkowego. CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej ≥ 1 występuje u ok. 95% pacjentów (Uppaluri 2025).

Z kolei w publikacji Seiwert 2005 oszacowano, że około 50% przypadków HNSCC rozpoznawanych jest w stadium lokalnego zaawansowania (III, IVA, IVB wg klasyfikacji TNM) (Seiwert 2005).

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

W leczeniu miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi aktualnie w Polsce refundowane są:

- resekcja chirurgiczna w ramach odpowiedniej grupy JPG (Zarządzenie nr 57/2025/DSOZ),
- radioterapia w ramach katalogu radioterapii (Zarządzenie nr 76/2025/DSOZ),
- chemioterapia w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi w ramach chemioterapii (w skojarzeniu z radioterapią) najczęściej zalecana jest cisplatyna (m.in. NCCN 2025, PTOK 2014). W tabeli poniżej zestawiono sposób i poziom finansowania cisplatyny (Obwieszczenie MZ).

Tab. 9. Sposób i poziom finansowania cisplatyny ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego o zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	2024-04-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	126,00	136,08	144,24	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	2022-11-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	12,60	13,61	14,43	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	2022-11-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	63,00	68,04	72,12	33,20	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	2024-04-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	6,64	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	2024-04-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	2024-04-01	3 lata	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	33,20	C.11.	bezpłatny	0

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

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:

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).

Komparatory:

- operacja + RT $\pm$ CIS (SoC).

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji, choroby, zdarzeń lub nawrotu,
- czas do wystąpienia progresji, choroby, zdarzenia lub nawrotu,
- radiologiczna odpowiedź na leczenie,
- odpowiedź patomorfologiczna,
- punkty końcowe związane z operacją,
- jakość życia.

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zgony.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie pembrolizumabu w zdefiniowanej powyżej populacji chorych. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie do rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pembrolizumabu w zdefiniowanej powyżej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji;
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania porównujące inne dawki lub inne schematy leczenia pembrolizumabem niż zdefiniowane w ChPL Keytruda,
- badania przeprowadzone w populacji, gdzie chorzy rasy kaukaskiej stanowili <50%;
- brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla pembrolizumabu:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 15 grudnia 2025 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 15 grudnia 2025 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 15 grudnia 2025 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 15 grudnia 2025 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- AWTC (*All Wales Therapeutics and Toxicology Centre*)
- CDA-AMC (*Canada's Drug Agency*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 15 grudnia 2025 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (E.W., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 10, Tab. 11, Tab. 12 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną pembrolizumabu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W niżej przedstawionych strategiach dla pembrolizumabu nie zastosowano ograniczenia dotyczącego rodzaju komparatora i badania. Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 15.12.2025 r.

Identyfikator zapytania	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

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#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

Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 15.12.2025 r.

Identyfikator zapytania	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	#10 AND [embase]/lim	1 730

Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy the Cochrane Library, dane na dzień 15.12.2025 r.

Identyfikator zapytania	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

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#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	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
	#10 in Cochrane Reviews	23
	#10 in Cochrane Protocols	18
	#10 in Trials	739
	#10 in Clinical Answers	2

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji (osiągnięto pełną zgodność między analitykami). Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad i Cochrane (Higgins 2024), a badania wtórne oceniano przy pomocy skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 12.1, 12.1, 12.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;

- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 12.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia

danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

W przypadku zmiennych ciągłych wyniki przedstawiono w postaci średniej i miary rozrzutu lub mediany i rozstępu międzykwartylowego, a jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD).

Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365 i w programie RevMan. Wykresy *forest plot* przedstawione w niniejszej analizie wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia opracowań wtórnych, pierwotnych badań klinicznych i badań obserwacyjnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE i *the Cochrane Library*, strony wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz rejestry badań klinicznych z datą odcięcia 15 grudnia 2025 r. Korzystano również z wyszukiwarek internetowych i referencji odnalezionych doniesień (rozdz. 3.2). Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu przedstawiono w rozdziale 3.1, a strategię wyszukiwania badań - w rozdziale 3.3.

Spośród publikacji zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, prace napisane w języku innym niż angielski i polski oraz publikacje bez autora i abstraktu, a następnie publikacje oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 5). Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

W przeszukanych bazach odnaleziono 18 publikacji, spośród których kryteria włączenia do przeglądu spełniło 4 publikacje opisujące randomizowane badanie kliniczne III fazy KEYNOTE-689 (1 publikacja pełnotekstowa i 3 abstrakty konferencyjne).

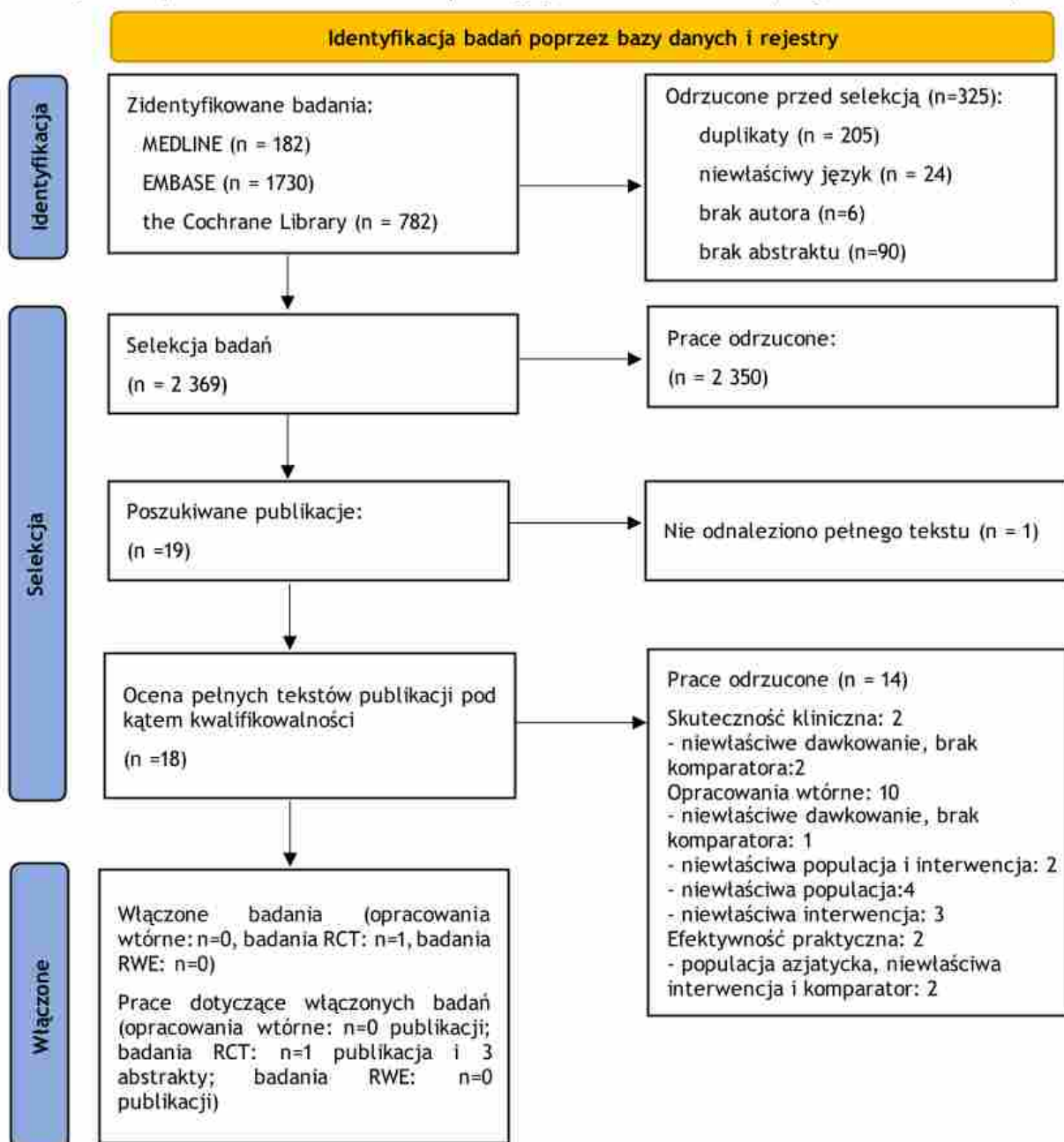
W wyniku przeszukiwania baz danych nie zidentyfikowano żadnego opracowania wtórnego opisującego analizowany problem decyzyjny.

Nie zidentyfikowano również badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, umożliwiających ocenę efektywności praktycznej pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych. W wyniku przeglądu rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano jedynie wymienione powyżej badanie KEYNOTE-689.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 12.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 12.5.

Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC (diagram PRISMA 2020).



4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych opracowań wtórnych oceniających stosowanie pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych, co jest związane z niedawną publikacją badania KEYNOTE-689.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano i włączono do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-689 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo

stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne fazy III porównujące bezpośrednio stosowanie PEM+SoC i SoC w leczeniu operacyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi.

Badanie **KEYNOTE-689** to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby. Wybór formy *open-label* jest uzasadniony m. in. ze względu na różne profile działań niepożądanych specyficznych dla chemioterapii i immunoterapii oraz różnice w długości analizowanych terapii. To sprawia, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze nieskuteczne - mając na uwadze charakter zdarzeń niepożądanych zarówno pacjenci, jak również lekarze w łatwy sposób mogliby określić rodzaj stosowanego leczenia.

Badanie zostało przeprowadzone w populacji dorosłych chorych (≥ 18 lat) z nowo rozpoznanym, operacyjnym, miejscowo zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, tj. ustnej części gardła stopnia III T4 N0-2 p16+ lub ustnej części gardła stopnia p16-, jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w rozdz. 4.2.3, natomiast szczegółową charakterystykę chorych w badaniu przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Pacjentów randomizowano centralnie z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup: PEM+SoC i SoC. Randomizację stratyfikowano według lokalizacji guza pierwotnego (jama ustna i część ustna gardła vs krtaniowa część gardła vs krtani), stopnia zaawansowania (III vs IVA) oraz wskaźnika proporcji guza (TPS $\geq 50\%$ vs TPS $< 50\%$).

W ramach SoC pacjenci byli poddawani operacji w ciągu 4 (SoC) lub 6 tyg. (PEM+SoC) od randomizacji, następnie (po odpowiedniej rekonwalescencji, najlepiej w ciągu ≤ 6 tyg. od operacji) chorzy z niskim ryzykiem nawrotu (brak marginesów dodatnich i brak przekroczenia torebki węzła) otrzymywali RT w dawce 2 Gy/d w 30 frakcjach (60 Gy łącznie), natomiast chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu (marginesy dodatnie < 1 mm lub przekroczenie torebki węzła) otrzymywali RT w dawce 2 Gy w 33 frakcjach (66 Gy łącznie) w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tyg. przez 3 cykle; w grupie PEM+SoC pacjenci dodatkowo otrzymywali 2 cykle PEM 200 mg dożylnie w odstępie 3 tyg. przed operacją oraz PEM w dawce 200 mg co 3 tyg. przez 15 cykli po operacji (3 cykle równoległe z RT $\pm$ CIS + 12 cykli w monoterapii; start 1. dnia RT). W przypadku, gdy pacjent nie przeszedł operacji lub stwierdzono poważną chorobę resztkową po operacji, pacjenci mogli otrzymać CRT radykalną: RT w dawce 2 Gy dziennie w 35 frakcjach (70 Gy łącznie) + CIS w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tyg. przez 3 cykle $\pm$ PEM w zależności od przynależności do grupy. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia, zgonu lub wycofania zgody.

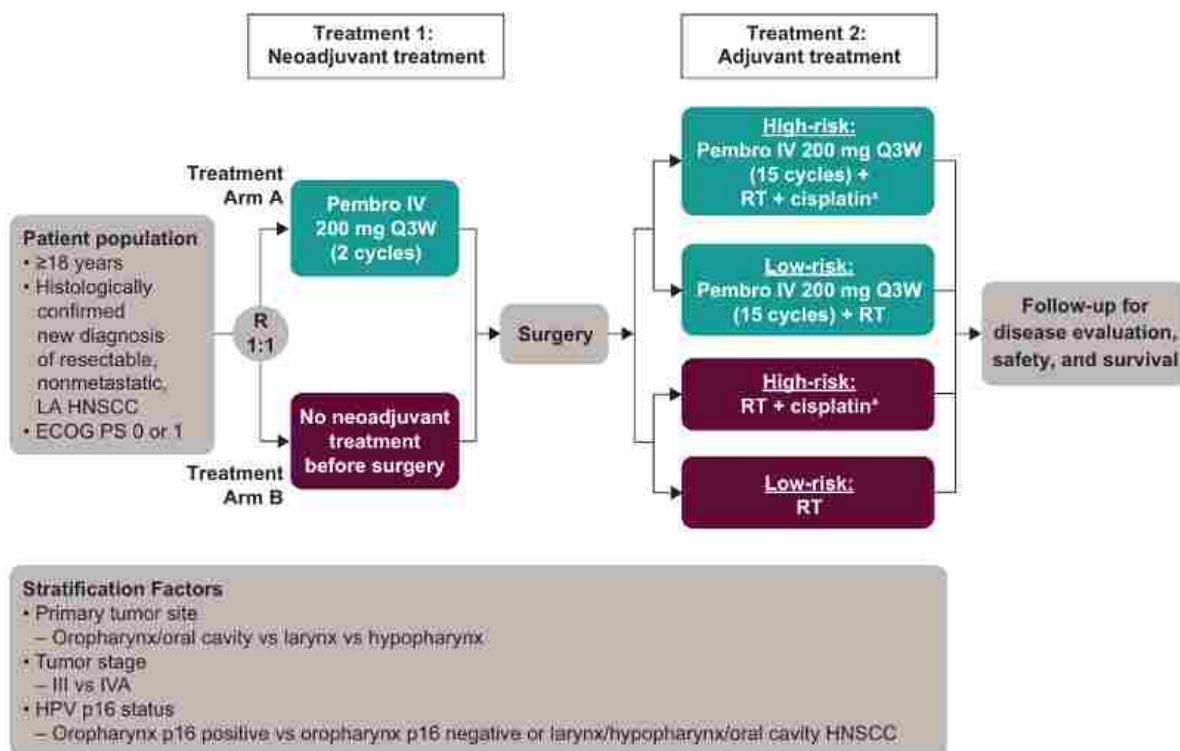
W odnalezionej publikacji przedstawiono wyniki dla pierwszej analizy okresowej, gdzie mediana okresu obserwacji wyniosła 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.) – data odcięcia 25 lipca 2024 r.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), którą zdefiniowano jako wszyscy pacjenci randomizowani. Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie. Dodatkowo, większość analiz skuteczności przeprowadzono w subpopulacji chorych z CPS ≥ 10 (CPS-10) i CPS ≥ 1 (CPS-1).

Do badania włączono 714 chorych, w tym 363 chorych randomizowanych do grupy PEM+SoC i 351 chorych randomizowanych do grupy SoC, z czego w ramach populacji CPS-1 analizowano odpowiednio 347 i 335 pacjentów.

Schemat badania KEYNOTE-689 przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 6. Schemat badania KEYNOTE-689 (Uppaluri 2019).



Charakterystykę badania włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
KEYNOTE-689	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte, badanie kliniczne fazy III z randomizacją	równoległe	192 ośrodki w 24 krajach*	714	mediana okresu obserwacji: 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.)	Dorośli chorzy (≥18 lat) z nowo rozpoznanym, operacyjnym, miejscowo zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, tj. ustnej części gardła stopnia III T4 N0-2 p16+ lub ustnej części gardła stopnia p16-, jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA.	• PEM+SoC: 363** • SoC: 351**

PEM - pembrolizumab; SoC - terapia standardowa.

* Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Chile, Francja, Hiszpania, Irlandia, Izrael, Japonia, Kanada, Kolumbia, Korea Południowa, Niemcy, Polska, Portugalia, Rosja, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Tajwan, Ukraina, Węgry, Wielka Brytania; ** w ramach SoC pacjenci byli poddawani operacji w ciągu 4 (SoC) lub 6 tyg. (PEM+SoC) od randomizacji, następnie (po odpowiedniej rekonwalescencji, najlepiej w ciągu ≤6 tyg. od operacji) chorzy z niskim ryzykiem nawrotu (brak marginesów dodatnich i brak przekroczenia torebki węzła) otrzymywali RT w dawce 2 Gy/d w 30 frakcjach (60 Gy łącznie), natomiast chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu (marginesy dodatnie <1 mm lub przekroczenie torebki węzła) otrzymywali RT w dawce 2 Gy w 33 frakcjach (66 Gy łącznie) w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tyg. przez 3 cykle; w grupie PEM+SoC pacjenci dodatkowo otrzymywali 2 cykle PEM 200 mg dożylnie w odstępie 3 tyg. przed operacją oraz PEM w dawce 200 mg co 3 tyg. przez 15 cykli po operacji (3 cykle równoległe z RT±CIS + 12 cykli leczenia adjuwantowego; start 1. dnia RT). W przypadku, gdy pacjent nie przeszedł operacji lub stwierdzono poważną chorobę resztkową po operacji, pacjenci mogli otrzymać CRT radykalną: RT w dawce 2 Gy dziennie w 35 frakcjach (70 Gy łącznie) + CIS w dawce 100 mg/m² pc. co 3 tyg. przez 3 cykle ± PEM w zależności od przynależności do grupy. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności leczenia, zgonu lub wycofania zgody.

Tab. 14. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
KEYNOTE-689	Tak	Opisane	Merck Sharp and Dohme	Tak/Nie*	<i>Superiority</i>	Tak

* ocenę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad (Jadad 1996) oraz Cochrane (Higgins 2024).

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie KEYNOTE-689 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia. Ocenę jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 15. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, AOTMiT 2016).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
KEYNOTE-689	2*	0**	1	3	IIA

* Pacjentów randomizowano centralnie z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup: PEM+SoC i SoC. Randomizację stratyfikowano według lokalizacji guza pierwotnego (jama ustna i część ustna gardła vs krtaniowa część gardła vs krtani), stopnia zaawansowania (III vs IVA) oraz wskaźnika proporcji guza (TPS $\geq 50\%$ vs TPS $< 50\%$) ** Standardowe podejście w badaniach z udziałem pacjentów z nowotworami, wynikające z różnic w profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii i długości leczenia w obu grupach, przy czym należy zaznaczyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a ocenę progresji choroby oraz patomorfologicznej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w ramach zaślepienia, niezależnego przeglądu centralnego (w tym EFS w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1), co zmniejsza ryzyko błędu systematycznego.

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została również oceniona zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2024). Oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletności wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznane i wysokie.

Badanie włączone do analizy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen.

Ze względu na otwarty charakter badania, nieznane ryzyko błędu systematycznego wykazano w domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów”. Należy przy tym zaznaczyć, że otwarty charakter badania wynika z różnic w profilach działań niepożądanych specyficznych dla chemioterapii, immunoterapii oraz różnic w długościach analizowanych terapii, co sprawia, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze pozorne. Badania metodą otwartej próby są typowe dla badań porównujących terapie onkologiczne różniące się profilem działań niepożądanych. Zastosowanie pembrolizumabu może prowadzić do charakterystycznych dla immunoterapii działań niepożądanych, takich jak niedoczynność i nadczynność tarczycy, zapalenie płuc czy reakcje skórne. Ze względu na te różnice trudno byłoby dokładnie zastosować zaślepienie, ponieważ pacjenci i lekarze mogliby wywnioskować rodzaj terapii na podstawie doświadczanych objawów. Otwarty charakter

badania pozwolił również na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z immunoterapią. Z drugiej strony, ryzyko błędu systematycznego związane z „zaślepieniem oceny efektów” uznano jako niskie pomimo otwartego charakteru badania, ponieważ ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, w związku z czym brak zaślepienia badania nie ma wpływu na jej wykonanie, natomiast przeżycie wolne od zdarzeń oraz odpowiedź patomorfologiczna oceniane były w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (w tym EFS w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1).

Nieznane ryzyko błędu systematycznego przypisano również kategorii „Inne czynniki” w związku z nieznanym wpływem sponsora na przebieg badania i treść publikacji - badanie finansowane przez producenta leku.

Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2024).

Badanie	KEYNOTE-689	Komentarz
Randomizacja	niskie	Randomizacja centralna stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Randomizacja centralna przeprowadzona z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Badanie otwarte - brak zaślepienia badaczy i pacjentów.*
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Ocena punktów końcowych skuteczności przeprowadzona w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego.**
Niekompletność wyników	niskie	Różnice w utracie pacjentów znaczne, ale spowodowane niemal 3-krotnie dłuższą terapią w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC.
Selektywne raportowanie	niskie	Wszystkie predefiniowane pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe opisane w publikacji pełnotekstowej; wyniki dotyczące jakości życia dostępne na stronie clinicaltrials.gov.
Inne czynniki	nieznane	Badanie finansowane przez producenta leku.

* standardowe podejście w badaniach z udziałem pacjentów z nowotworami, wynikające z różnic w profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii i długości leczenia w obu grupach; **ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, a ocenę progresji choroby oraz patomorfologicznej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (w tym EFS w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1), co zmniejsza ryzyko błędu systematycznego.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania KEYNOTE-689 włączonego do analizy.

Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-689	• Mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 lat (w czasie wydania świadomej zgody) z potwierdzonym histologicznie, nowo rozpoznanym, resekcyjnym, nieprzerzutowym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, tj. ustnej części gardła stopnia III T4 N0-2 p16+ lub ustnej części gardła stopnia III/IVA p16- lub jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA na podstawie wyjściowych badań obrazowych i oceny klinicznej zgodnie z oceną badacza, kwalifikujący się do operacji. Uwaga: Pacjenci z wieloma pierwotnymi guzami HNSCC kwalifikują się do badania, jeśli co najmniej jeden z guzów spełnia kryteria kwalifikacji w oparciu o stopień zaawansowania po konsultacji i zatwierdzeniu przez Sponsora. Uwaga: Jeśli wykonano biopsję wycinającą lub nacinającą, uczestnicy nadal kwalifikują się do badania, pod warunkiem, że choroba resztkowa spełnia kryteria stopnia zaawansowania wymagane do badania (np. biopsja wycinająca węzła chłonnego z resztkowym pierwotnym T4a). Uwaga: Wcześniejsze chirurgiczne usunięcie nowotworu głowy i szyi, w tym wycięcie migdałków, nie jest dozwolone. • Możliwe do oceny obciążenie nowotworem (mieralne i/lub niemieralne zmiany nowotworowe) oceniane za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w oparciu o kryteria RECIST 1.1, zgodnie z oceną lokalnego badacza/radiologa. • Dostarczenie nowo pobranej biopsji rdzeniowej lub wycinkowej zmiany nowotworowej, która nie była wcześniej napromieniana, do centralnej analizy biomarkera PD-L1 (aspirat cienkoigłowy nie jest odpowiedni) w celu stratyfikacji przed randomizacją (powtórne próbki mogą być wymagane, jeśli nie zostanie dostarczona odpowiednia próbka). • Posiadanie wyników (lokalnego) badania na obecność HPV dla raka ustnej części gardła zdefiniowanego jako badanie p16 IHC przy użyciu testu histologicznego CINtec® p16 (Ventana Medical Systems Inc., Tucson AZ) przy użyciu standardowego protokołu -	• Stopień zaawansowania nowotworu T4B i/lub N3 i/lub przerzuty odległe. • Umieszczenie guza inne niż wskazane w kryteriach włączenia, np. część nosowa gardła, zatoki, nos, itd. • Stosowanie wcześniej inhibitora PD-1, PD-L1, PD-L2 lub inhibitora blokującego inny receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137). • Stosowanie wcześniej radioterapii lub systemowej terapii przeciwnowotworowej, w tym badanych leków. • Zastosowanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed randomizacją, np. przeciwko odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej, żółtej febrze, wściekliznie, Bacillus Calmette-Guérin i durowi brzuszemu, donosowe szczepionki przeciwko grypie (np. FluMist® [Influenza Vaccine Live, AstraZeneca]). • Stosowanie badanego leku co najmniej 4 tyg. przed randomizacją w ramach innego badania klinicznego. • Zdiagnozowany niedobór odporności lub stosowanie ogólnoustrojowej terapii steroidowej (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu dziennie lub ekwiwalent) lub jakąkolwiek inną formę terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed randomizacją. • Znany inny nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat. Uwaga: Pacjenci z rakiem podstawnokomórkowym skóry, rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem in situ (np. rakiem szyjki macicy in situ lub rakiem piersi), którzy przeszli potencjalnie leczniczą terapię, nie są wykluczeni. • Wykrywalne radiologicznie (nawet jeśli bezobjawowe i/lub wcześniej leczone) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zgodnie z oceną lokalnego badacza i przeglądem radiologicznym. • Audiometryczny ubytek słuchu stopnia ≥ 2, przy czym nieprawidłowości audiometryczne bez odpowiadających im

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	pozytywna ekspresja p16 jest definiowana jako silne i rozproszone barwienie jądrowe i cytoplazmatyczne w $\geq 70\%$ komórek nowotworowych (nowotwory jamy ustnej, krtaniowej części gardła i krtani nie muszą być poddawane badaniu HPV metodą p16 IHC, ponieważ zakłada się, że te lokalizacje nowotworów są HPV-ujemne). Jeśli obecność HPV została wcześniej zbadana przy użyciu tej metody, nie jest wymagane dodatkowe badanie. Jeśli lokalne wyniki badania p16 nie są dostępne lub nie można ich ocenić lokalnie za pomocą określonej metody, próbkę tkanki guza należy przestać do badania p16 w wyznaczonym laboratorium centralnym. • Stopień sprawności w skali ECOG od 0 do 1 oceniony w ciągu 10 dni od randomizacji, przy czym badacze muszą potwierdzić brak pogorszenia przed rozpoczęciem leczenia. • Odpowiednia czynność narządów: - bezwzględna liczba neutrofili (ANC): ≥ 1500 na μl; - liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ na μl; - hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l; - klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; - wapń skorygowany o albuminy: $\leq 11,5$ mg/dl lub $\leq 2,9$ mmol/l; - albumina - wynik użyty do korekty poziomu wapnia; - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina bezpośrednia $\leq \text{GGN}$ u uczestników z bilirubiną całkowitą $> 1,5 \times \text{GGN}$; - AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$; - INR lub PT oraz aPTT lub PTT: $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ chyba, że uczestnik otrzymuje leczenie przeciwzakrzepowe tak długo, jak PT lub PTT znajduje się w zakresie wymagającym stosowania leków przeciwzakrzepowych. Próbki muszą zostać pobrane w ciągu 10 dni przed randomizacją. Jeśli wyniki badania przesiewowego nie spełniają kryteriów kwalifikacji, natomiast powtórzone i ocenione wyniki w Dniu 1 spełniają kryteria kwalifikacji, uczestnik kwalifikuje się. • Kobiety w wieku rozrodczym muszą spełniać następujące warunki: wyrazić zgodę na brak planowanej prokreacji na czas trwania badania i 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, ujemny	objawów klinicznych ubytku słuchu stopnia ≥ 2 nie będą podstawą do wykluczenia. Uczestnicy z całkowitym ubytkiem słuchu niezwiązanym z nowotworem (tj. wrodzoną głuchotą) kwalifikują się do tego badania. • Neuropatia ≥ 2 stopnia. • Krwawienie 3-4 stopnia z powodu nowotworu złośliwego. • Poważna operacja, po której pacjent nie powrócił do zdrowia przed randomizacją. • Allogeniczny przeszczep tkanki/narządów stałych w wywiadzie. • Ciężka nadwrażliwość (≥ 3. stopnia) na pembrolizumab i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą, radioterapię lub cisplatynę bądź ich analogi. • Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami w przypadku niewydolności nadnerczy lub przysadki mózgowej) nie jest uważana za formę leczenia systemowego i jest dozwolona. • Zapalenie płuc obecnie lub w wywiadzie, które wymagało stosowania steroidów. • Aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego. • Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie. Testy na obecność wirusa HIV nie są wymagane, chyba że są wymagane przez lokalne władze sanitarne. • Wirusowe zapalenie wątroby typu B (zdefiniowane jako reaktywny antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg]) lub znane aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C (zdefiniowane jako wykrycie RNA [jakościowego] wirusa zapalenia wątroby typu C [HCV]) w wywiadzie. Uwaga: nie jest wymagane badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i zapalenia wątroby typu C, chyba że jest to wymagane przez lokalny organ ds. zdrowia. • Występowanie w przeszłości lub obecnie jakichkolwiek schorzeń, terapii lub nieprawidłowości laboratoryjnych, które mogą

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy na dzień przed podaniem badanego leku, w przypadku aktywności seksualnej stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji na czas trwania badania oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, wyrażenie zgody na niekarmienie piersią i nieoddawanie komórek jajowych. - Mężczyźni muszą spełniać następujące kryteria: nieoddawanie nasienia i stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres trwania badania oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, mężczyźni posiadający partnerkę w ciąży lub karmiącą piersią muszą stale stosować jedną z dwóch metod antykoncepcji zapobiegających wtórnemu narażeniu na kontakt z nasieniem. - Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.	wpływać na wyniki badania, zakłócać udział pacjenta w badaniu przez cały czas jego trwania lub w opinii prowadzącego badanie udział w badaniu nie leży w najlepszym interesie pacjenta. - Znane zaburzenia psychiatryczne lub zaburzenia związane z nadużywaniem substancji, które mogłyby zakłócać zdolność pacjenta do przestrzegania wymogów badania. - kobieta z dodatnim wynikiem testu ciążowego 24 godziny (mocz) lub 72 godziny (surowica) przed randomizacją lub 24 godziny przed rozpoczęciem radioterapii ± cisplatyna. Jeśli wynik testu moczu jest dodatni lub nie można go potwierdzić jako ujemny, wymagany będzie test ciążowy w surowicy. W takich przypadkach pacjentka musi zostać wykluczona z udziału, jeśli wynik testu ciążowego w surowicy jest dodatni.

ALT - aminotransferaza alaninowa; APTT - czas kaolinowo-kefalinowy; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; GGN - górna granica normy; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; PT - czas protrombinowy; PTT - czas częściowej tromboplastyny.

4.2.4 Charakterystyka populacji

Większość pacjentów w badaniu KEYNOTE-689 stanowili pełnosprawni (ECOG=0 u ponad 50% pacjentów) mężczyźni (79%) rasy białej (78%) w wieku ok. 60 lat z płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej (60,5%), krtani (21%), części krtaniowej gardła (8%) i części ustnej gardła (10%), byli lub obecni palacze (78%), nie stroniący od alkoholu (68%), u których wykazano ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych (95,5%) i negatywny wynik testu na obecność HPV (96%). Charakterystyka populacji CPS-1 była bardzo zbliżona do populacji ogólnej z badania.

Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów na początku badania była zrównoważona w obu grupach i reprezentatywna dla wnioskowanego wskazania. Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej oraz populacji CPS-1 z badania klinicznego KEYNOTE-689 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 18. Charakterystyka populacji całkowitej w badaniu KEYNOTE-689.

Parametr	PEM+SoC (N = 363)	SoC (N = 351)
Wiek, lata, mediana (zakres)	60,0 (29-82)	61,0 (22-87)
Mężczyźni, n (%)	286 (78,8)	277 (78,9)
Stopień sprawności 0 wg ECOG, n (%)	199 (54,8)	209 (59,5)
Region geograficzny, n (%)		
Ameryka Północna	64 (17,6)	49 (14,0)
Unia Europejska	138 (38,0)	145 (41,3)
Reszta świata	161 (44,4)	157 (44,7)
Rasa lub pochodzenie etniczne, n (%)*		
Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski	0	1 (0,3)
Rasa żółta	51 (14,0)	44 (12,5)
Rasa czarna	9 (2,5)	9 (2,6)
Rasa mieszana	9 (2,5)	20 (5,7)
Rdzenny Hawajczyk lub inny mieszkaniec wysp Pacyfiku	1 (0,3)	1 (0,3)
Rasa biała	284 (78,2)	270 (76,9)
Brak danych	9 (2,5)	6 (1,7)
Pierwotne miejsce guza, n (%)		
Krtaniowa część gardła	28 (7,7)	26 (7,4)
Krtani	81 (22,3)	73 (20,8)
Jama ustna	219 (60,3)	213 (60,7)
Ustna część gardła	35 (9,6)	38 (10,8)
Brak danych	0	1 (0,3)
Wynik HPV, n (%)§		

Pozytywny	12 (3,3)	15 (4,3)
Negatywny	351 (96,7)	335 (95,4)
Brak danych	0	1 (0,3)
Status PD-L1, n (%)¶		
TPS ≥50%	103 (28,4)	107 (30,5)
CPS ≥10	234 (64,5)	231 (65,8)
CPS ≥1	347 (95,6)	335 (95,4)
CPS <1	13 (3,6)	14 (4,0)
Brak danych CPS	3 (0,8)	2 (0,6)
Obecny lub były palacz, n (%)		
Tak	293 (80,7)	267 (76,1)
Nie	64 (17,6)	81 (23,1)
Brak danych	6 (1,7)	3 (0,9)
Spożywanie alkoholu, n (%)		
Tak	250 (68,9)	238 (67,8)
Nie	107 (29,5)	110 (31,3)
Brak danych	6 (1,7)	3 (0,9)

ECOG - skala *Eastern Cooperative Oncology Group*, oceniająca stopień sprawności pacjenta, której wynik mieści się w zakresie od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność.

TPS - wskaźnik proporcji guza (ang. *tumor proportion score*) - określa ekspresję białka PD-L1 w tkance nowotworowej: iloraz liczby komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 (tj. zabarwionych) oraz całkowitej liczby żywotnych komórek nowotworowych, pomnożony przez 100%.

CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - określa ekspresję białka PD-L1: iloraz liczby komórek nowotworowych i odpornościowych (limfocyty, makrofagi) wykazujących ekspresję PD-L1 (tj. zabarwionych) oraz całkowitej liczby żywotnych komórek nowotworowych, pomnożony przez 100.

* pacjent zgłosił rasę lub przynależność etniczną.

Tab. 19. Charakterystyka pacjentów w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1.

Parametr	PEM+SoC (N = 347)	SoC (N = 335)
Wiek, lata, mediana (zakres)	60,0 (29-82)	61,0 (22-87)
Mężczyźni, n (%)	272 (78,4)	265 (79,1)
Stopień sprawności 0 wg ECOG, n (%)	187 (53,9)	201 (60,0)
Region geograficzny, n (%)		
Ameryka Północna	63 (18,2)	48 (14,3)
Unia Europejska	134 (38,6)	139 (41,5)
Reszta świata	150 (43,2)	148 (44,2)

Rasa lub pochodzenie etniczne, n (%)*		
Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski	0	1 (0,3)
Rasa żółta	47 (13,5)	42 (12,5)
Rasa czarna	8 (2,3)	9 (2,7)
Rasa mieszana	9 (2,6)	16 (4,8)
Rdzenny Hawajczyk lub inny mieszkaniec wysp Pacyfiku	1 (0,3)	1 (0,3)
Rasa biała	273 (78,7)	260 (77,6)
Brak danych	9 (2,6)	6 (1,8)
Pierwotne miejsce guza, n (%)		
Krtaniowa część gardła	26 (7,5)	25 (7,5)
Krtąń	77 (22,2)	67 (20,0)
Jama ustna	210 (60,5)	205 (61,2)
Ustna część gardła	34 (9,8)	37 (11,0)
Brak danych	0	1 (0,3)
Wynik HPV, n (%)§		
Pozytywny	11 (3,2)	14 (4,2)
Negatywny	336 (96,8)	320 (95,5)
Brak danych	0	1 (0,3)
Status PD-L1, n (%)¶		
TPS <50%	244 (70,3)	228 (68,1)
TPS ≥50%	103 (29,7)	107 (31,9)
Obecny lub były palacz, n (%)		
Tak	280 (80,7)	256 (76,4)
Nie	61 (17,6)	76 (22,7)
Brak danych	6 (1,7)	3 (0,9)
Spożywanie alkoholu, n (%)		
Tak	238 (68,6)	228 (68,1)
Nie	103 (29,7)	104 (31,0)
Brak danych	6 (1,7)	3 (0,9)

ECOG - skala *Eastern Cooperative Oncology Group*, oceniająca stopień sprawności pacjenta, której wynik mieści się w zakresie od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność.

TPS - wskaźnik proporcji guza (ang. *tumor proportion score*) - określa ekspresję białka PD-L1 w tkance nowotworowej: iloraz liczby komórek nowotworowych wykazujących ekspresję PD-L1 (tj. zabarwionych) oraz całkowitej liczby żywych komórek nowotworowych, pomnożony przez 100%.

CPS - łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*) - określa ekspresję białka PD-L1: iloraz liczby komórek nowotworowych i odpornościowych (limfocyty, makrofagi) wykazujących ekspresję

PD-L1 (tj. zabarwionych) oraz całkowitej liczby żywotnych komórek nowotworowych, pomnożony przez 100.

* pacjent zgłosił rasę lub przynależność etniczną.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu KEYNOTE-689.

Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych w badaniu włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
KEYNOTE-689	• przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)*.	• duża odpowiedź patomorfologiczna**, • całkowita odpowiedź patomorfologiczna**, • przeżycie całkowite (OS); • zdarzenia niepożądane.

* czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby występującej podczas leczenia neoadjuwantowego i uniemożliwiającej przeprowadzenie resekcji chirurgicznej lub do miejscowej lub odległej progresji lub nawrotu w badaniu obrazowym lub biopsji lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny oceniane przez zaślepiiony, niezależny przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.; ** dużą i całkowitą odpowiedź patomorfologiczną zdefiniowano jako odpowiednio $\leq 10\%$ i 0% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych na podstawie oceny zaślepionego, niezależnego przeglądu patomorfologicznego (ang. *blinded independent pathological review*, BIPR).

Zgodnie z protokołem badania pacjenci oceniali również jakość życia/punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*, PROs) według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-H&N35 i EQ-5D-5L oraz miała zostać przeprowadzona analiza biomarkerów, jednak w publikacji głównej z badania nie przedstawiono tego typu predefiniowanych punktów końcowych oraz brakuje wyników tych analiz. Wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC-QLQ-H&N35 są dostępne na stronie clinicaltrials.gov.

4.2.6 Chorzy, którzy przerwali leczenie

Do badania KEYNOTE-689 randomizowano 714 chorych, w tym 363 chorych przydzielono do grupy PEM+SoC i 351 chorych do grupy SoC, z czego odpowiednio 360 i 316 chorych otrzymało zaplanowane leczenie - leczenia w ogóle nie otrzymało 1% pacjentów randomizowanych do grupy PEM+SoC i 10% pacjentów randomizowanych do grupy SoC.

W grupie PEM+SoC znacznie większy odsetek chorych przerwał leczenie w porównaniu do grupy SoC (54% vs 13%), co jest związane z 3-krotnie dłuższym całkowitym czasem leczenia w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (9,1 mies. vs 2,9 mies.). W przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie, najczęstszą przyczyną była progresja choroby i zdarzenia niepożądane. W momencie analizy (mediana okresu obserwacji: 38,3 mies.), 11 (3%) pacjentów randomizowanych do PEM+SoC nadal przyjmowało badany lek.

Przyczyny przerwania leczenia w badaniu włączonym do analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-689.

Parametr	PEM+SoC	SoC
Randomizowani	363	351
Leczeni	360 (99)	316 (90)
Ukończyli leczenie	155 (43)	261 (83)
Nadal leczeni	11 (3)	0 (0)
Przerwali leczenie	194 (54)	41 (13)
Przyczyny przerywania leczenia w fazie leczenia neoadjuwantowego, n (%)		
Zdarzenia niepożądane	4	nd
Utrata z obserwacji	1	nd
Leczenie inne niż w badaniu	1	nd
Wycofanie z leczenia	7	nd
Decyzja lekarza	2	nd
Progresja choroby	15	nd
Przyczyny przerywania leczenia w fazie leczenia chirurgicznego, n (%)		
Zdarzenia niepożądane	9	11
Progresja kliniczna	2	1
Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących badanego leku	1	2
Leczenie inne niż w badaniu	1	1
Wycofanie z leczenia	8	10
Decyzja lekarza	6	9
Progresja choroby	28	7
Przyczyny przerywania leczenia w fazie leczenia adjuwantowego, n (%)		
Zdarzenia niepożądane	52	5
Progresja kliniczna	1	0
Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących badanego leku	1	1
Leczenie inne niż w badaniu	2	2
Wycofanie z leczenia	12	3
Decyzja lekarza	5	0
Progresja choroby	36	3

4.3 Wyniki wyszukiwania badań obserwacyjnych

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano żadnych badań efektywności praktycznej oceniających stosowanie pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych, co jest związane z niedawną rejestracją leku (EMA - 29 października 2025 r.; FDA - 12 czerwca 2025 r.).

4.4 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Dnia 15 grudnia 2025 r. przeszukiwano rejestry *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w stadium III/IVA. Podczas przeszukiwania wymienionych rejestrów korzystano z nazwy substancji czynnej oraz choroby.

Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 15.12.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT03765918	Study of Pembrolizumab Given Prior to Surgery and in Combination With Radiotherapy Given Post-surgery for Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-689)	Badanie KEYNOTE-689 włączone do przeglądu (badanie niezakończone)

Tab. 23. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 15.12.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC)	Badanie KEYNOTE-689 włączone do przeglądu (badanie niezakończone)

5 Analiza skuteczności

Ocenę skuteczności pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - KEYNOTE-689.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowe punkty końcowe:
 - przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR),
 - całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR),
 - przeżycie całkowite (OS),
 - realizacja kolejnych etapów leczenia,
 - opóźnienie operacji,
- eksploracyjne punkty końcowe:
 - jakość życia,
 - przeżycie bez nawrotu lokoregionalnego,
 - przeżycie bez przerzutów odległych,
 - odsetek pacjentów, u których wystąpił kolejny nowotwór.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), którą zdefiniowano jako wszyscy pacjenci randomizowani.

Populację wnioskowaną stanowią pacjenci z CPS $\geq 1\%$ (CPS-1), w związku z czym tam, gdzie to możliwe przedstawiono wyniki dla populacji CPS-1, natomiast w przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki dotyczą populacji całkowitej z badania.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.) - data odcięcia 25 lipca 2024 r.

5.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do radiologicznej progresji choroby występującej podczas leczenia neoadjuwantowego i uniemożliwiającej przeprowadzenie resekcji chirurgicznej lub do miejscowej lub odległej progresji lub nawrotu w badaniu obrazowym lub biopsji lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny oceniane przez zaślepiiony niezależny przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Drugi pierwotny nowotwór złośliwy nie był uważany za zdarzenie.

Mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS)

Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 59,7 mies. [95% CI: 37,9; NR] w grupie chorych leczonych PEM+SoC i 29,6 mies. [95% CI: 19,5; 41,9] w grupie SoC (Ryc. 7). Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie chorych leczonych PEM+SoC w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych SoC - ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było o 30% niższe w grupie PEM+SoC niż w grupie SoC (HR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,89], p=0,003).

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).

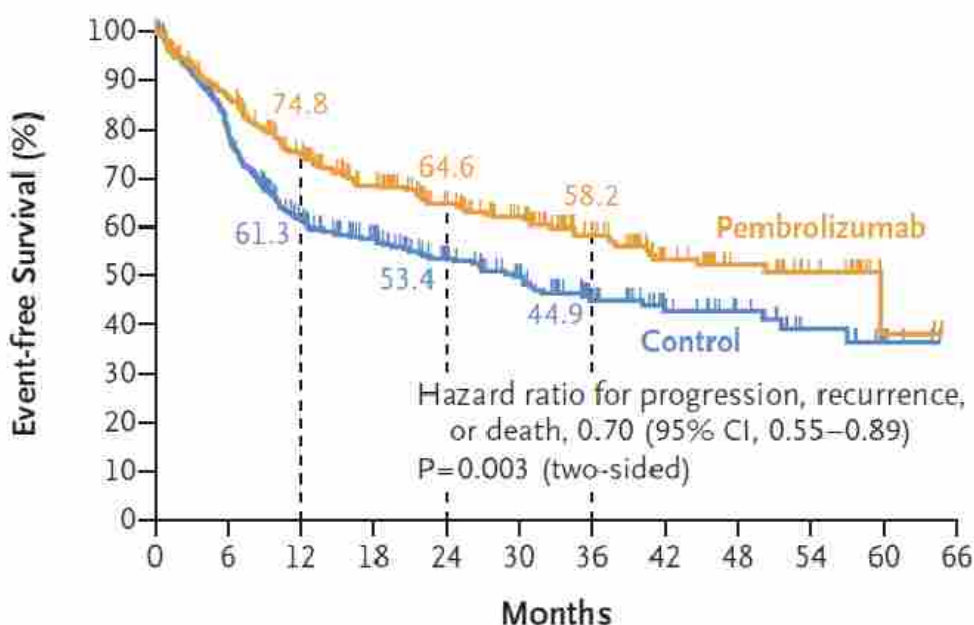
Punkt końcowy	Ni/Nk	PEM+SoC, mies., mediana [95% CI]	SoC, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
EFS	347/335	59,7 [37,9; NR]	29,6 [19,5; 41,9]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003

NR - nie osiągnięto (ang. *not reached*).

Krzywe Kaplana-Meiera wykazują wyraźną separację po 6. miesiącu, na korzyść leczenia PEM+SoC w porównaniu z leczeniem SoC.

Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM + SoC vs SoC. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).

B CPS-1 Population

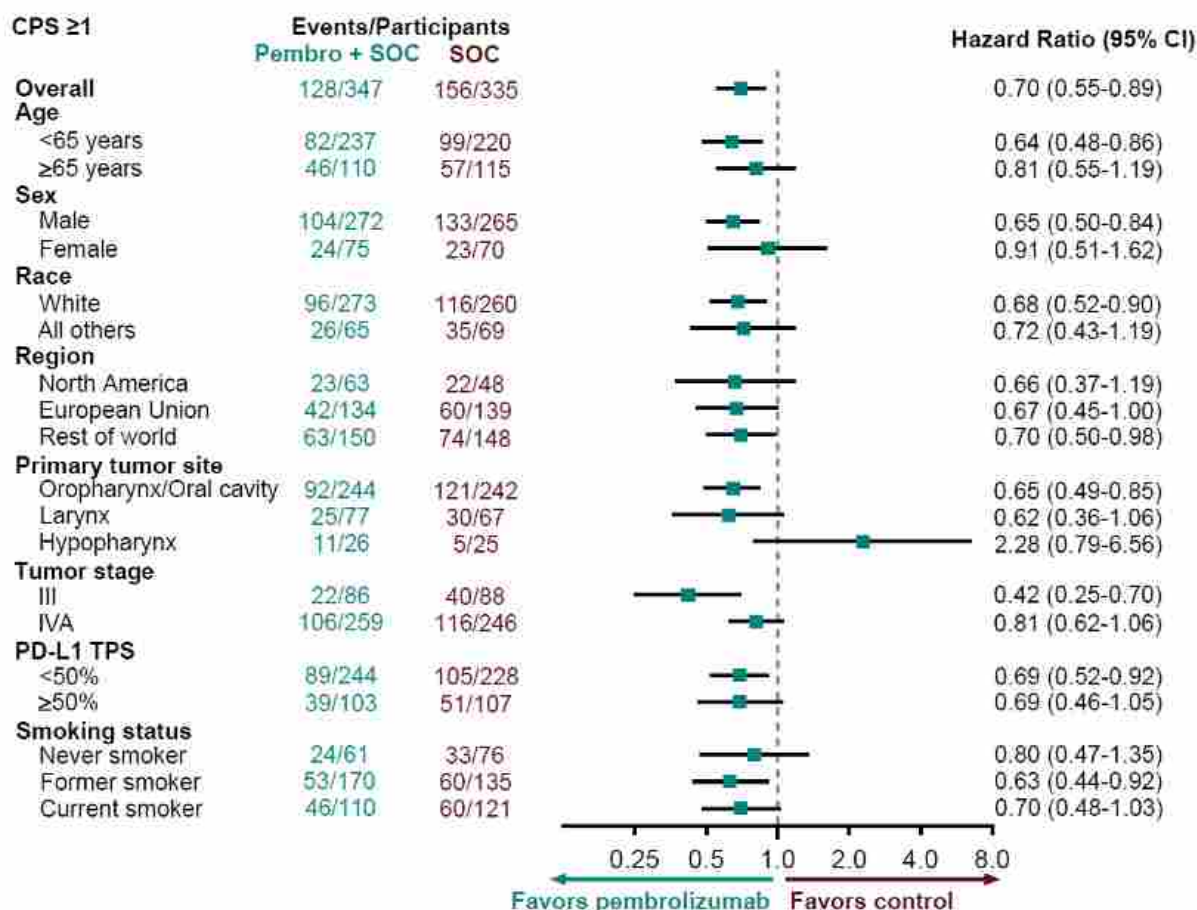


No. at Risk

Pembrolizumab	347	274	220	181	147	122	83	51	33	21	2	0
Control	335	245	170	140	104	82	56	36	25	15	7	0

Wyniki analiz przeżycia wolnego od zdarzeń były spójne pomiędzy populacją całkowitą, a wszystkimi wcześniej określonymi w ramach protokołu podgrupami chorych (Ryc. 8).

Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - analiza w podgrupach.



Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

W badaniu KEYNOTE-689 (mediana okresu obserwacji 38,3 mies. [zakres: 9-66,5 mies.], data odcięcia: 25 lipca 2024 r.) w populacji CPS-1 odnotowano łącznie 284 zdarzenia związane z progresją choroby, nawrotem lub zgonem, w tym 128 w grupie PEM+SoC oraz 156 w grupie SoC.

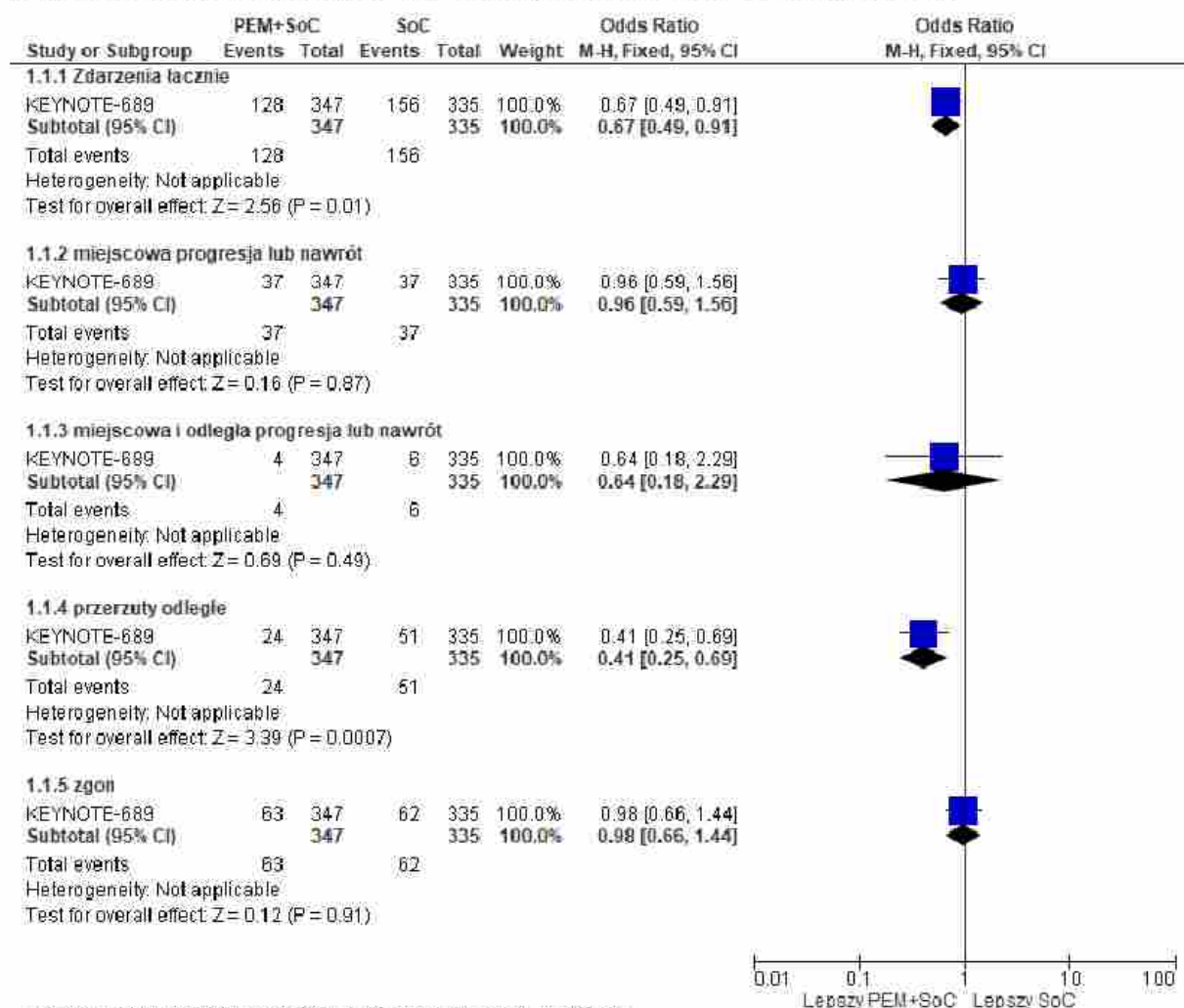
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja choroby, nawrót lub zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,67 [95% CI: 0,49; 0,91], $p=0,01$, RD=-0,10 [95% CI: -0,17; -0,02], $p=0,01$, NNT_{38,3 mies.}=11 [95% CI: 6; 44]), w tym odsetek pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,41 [95% CI: 0,25; 0,69], $p=0,0007$, RD=-0,08 [95% CI: -0,13; -0,04], $p=0,0005$, NNT_{38,3 mies.}=13 [95% CI: 8; 28]). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania miejscowej progresji lub nawrotu, miejscowej i odległej progresji lub nawrotu oraz zgonu.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon).

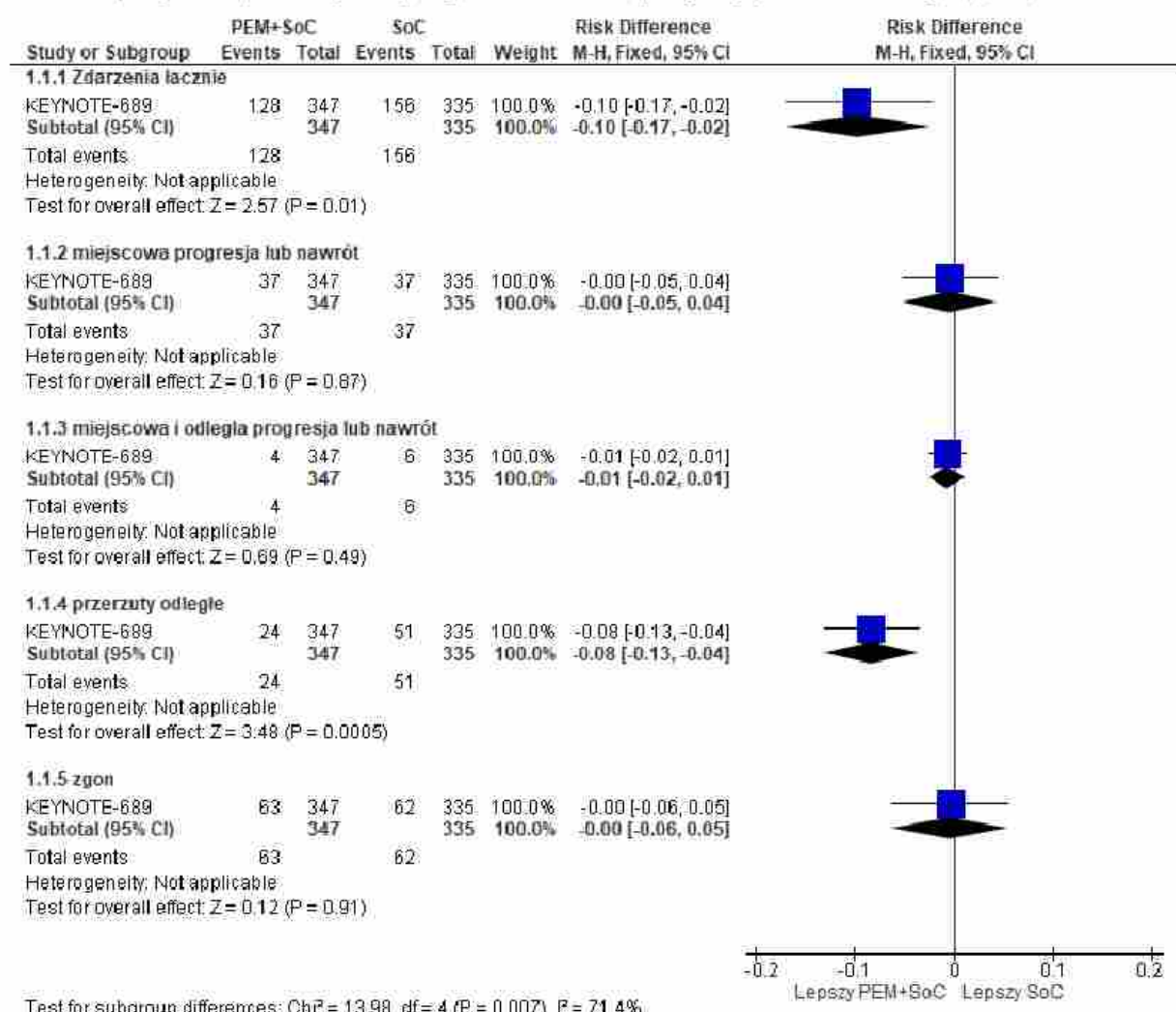
Punkt końcowy	PEM+SoC N=347, n (%)	SoC N=335, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zdarzenia łącznie	128 (36,9)	156 (46,6)	0,67 [0,49; 0,91]	0,01	-0,10 [-0,17; -0,02]	0,01	11 [6; 44]
- miejscowa progresja lub nawrót	37 (10,7*)	37 (11,0*)	0,96 [0,59; 1,56]	ns	-0,00 [-0,05; 0,04]	ns	na
- miejscowa i odległa progresja lub nawrót	4 (1,2*)	6 (1,8*)	0,64 [0,18; 2,29]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
- przerzuty odległe	24 (6,9*)	51 (15,2*)	0,41 [0,25; 0,69]	0,0007	-0,08 [-0,13; -0,04]	0,0005	13 [8; 28]
- zgon	63 (18,2*)	62 (18,5*)	0,98 [0,66; 1,44]	ns	-0,004 [-0,06; 0,05]	ns	na

* obliczenia własne na podstawie liczby zdarzeń podanych w publikacji.

Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon) (OR).



Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon) (RD).



Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie

W badaniu KEYNOTE-689 w grupie chorych leczonych PEM+SoC wykazano istotnie statycznie większe niż w grupie SoC odsetki chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie:

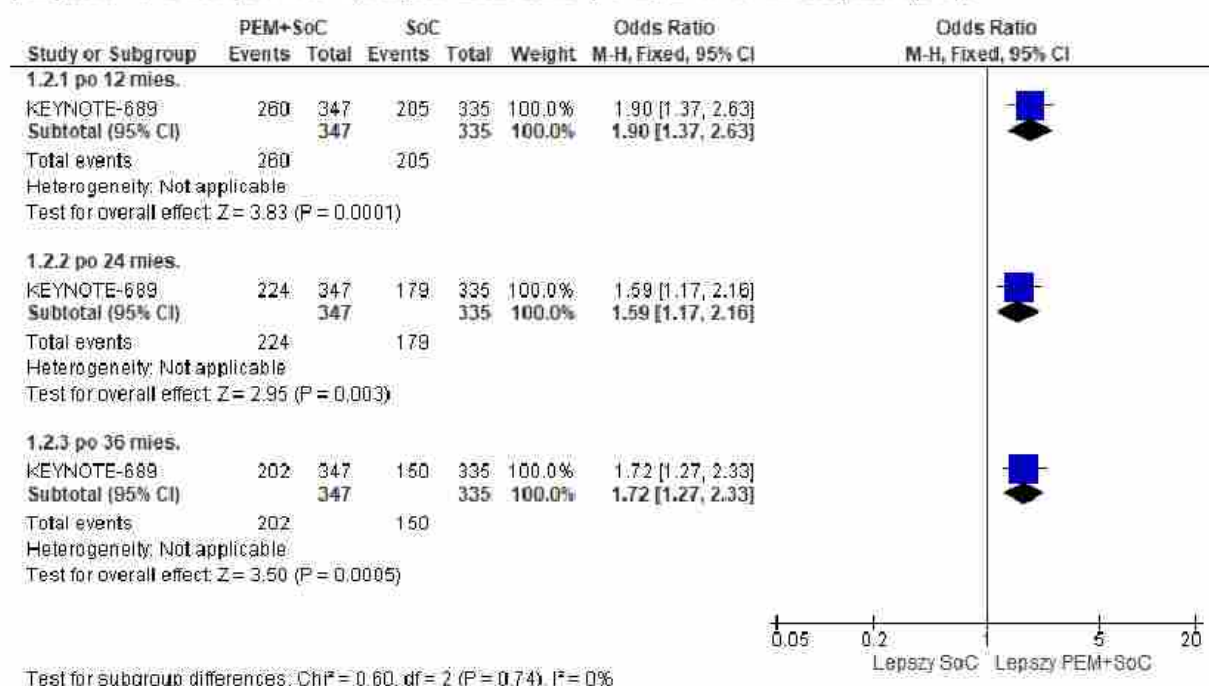
- po 12 mies.: 75% vs 61%, OR=1,90 [95%CI: 1,37; 2,63], p=0,0001; RD=0,14 [95%CI: 0,07; 0,21], p=0,0001; NNT_{12 mies.}=8 [95%CI: 5; 15];
- po 24 mies.: 65% vs 53%, OR=1,59 [95%CI: 1,17; 2,16], p=0,003; RD=0,11 [95%CI: 0,04; 0,18], p<0,000001; NNT_{24 mies.}=4 [95%CI: 3; 5];
- po 36 mies.: 58% vs 45%, OR=1,72 [95%CI: 1,27; 2,33], p=0,0005; RD=0,13 [95%CI: 0,06; 0,21], p=0,0004; NNT_{36 mies.}=8 [95%CI: 5; 17].

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie po 12, 24 i 36 miesiącach.

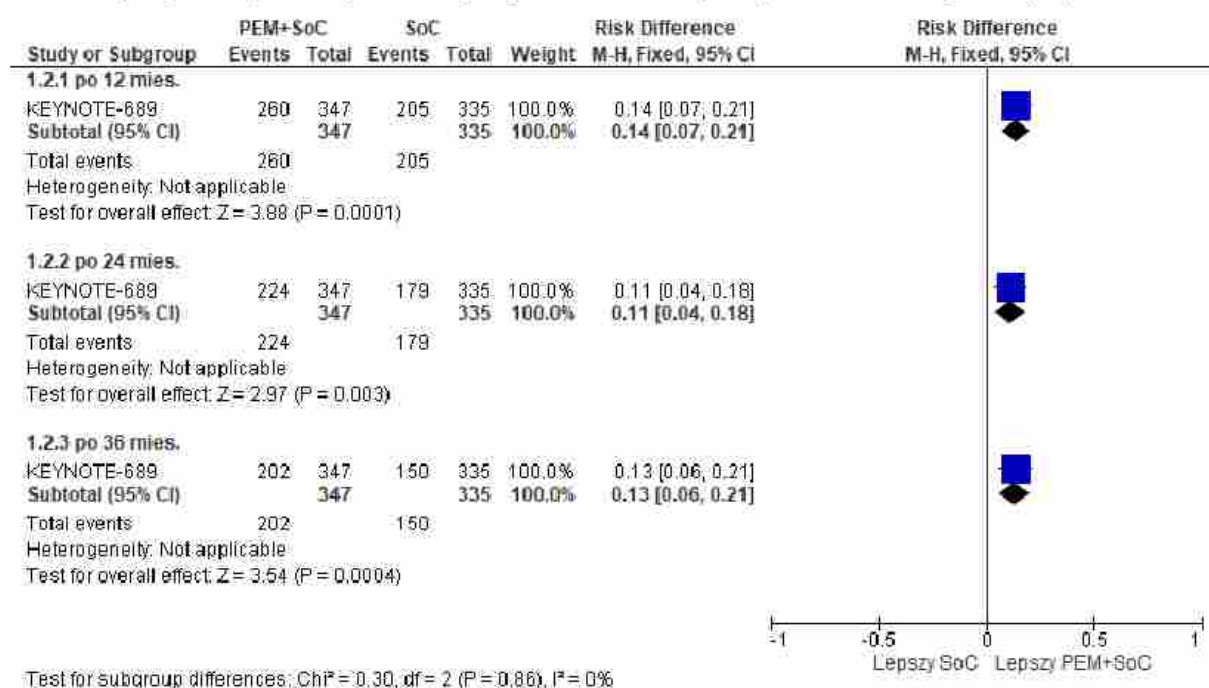
Punkt czasu	PEM+SoC, N=347, n (%)	SoC, N=335, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
12 mies.	260 (74,8)	205 (61,3)	1,90 [1,37; 2,63]	0,0001	0,14 [0,07; 0,21]	0,0001	8 [5; 15]
24 mies.	224 (64,6)	179 (53,4)	1,59 [1,17; 2,16]	0,003	0,11 [0,04; 0,18]	0,003	9 [6; 27]
36 mies.	202 (58,2)	150 (44,9)	1,72 [1,27; 2,33]	0,0005	0,13 [0,06; 0,21]	0,0004	8 [5; 17]

*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie po 12, 24 i 36 miesiącach (OR).



Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie po 12, 24 i 36 miesiącach (RD).



5.2 Duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR)

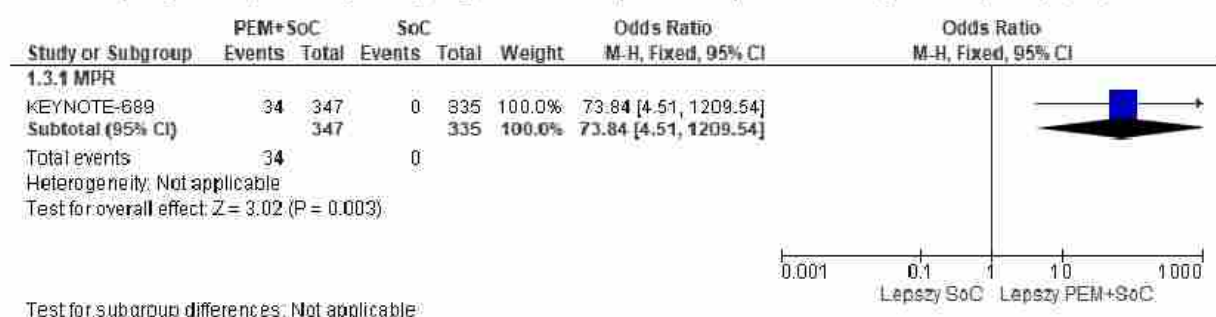
Odpowiedź patomorfologiczna była oceniana przez zaślepiiony, niezależny przegląd patomorfologiczny (ang. *blinded independent pathological review*, BIPR).

W badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1 u istotnie statycznie większego odsetka chorych w grupie PEM+SoC niż w grupie SoC raportowano dużą odpowiedź patomorfologiczną (OR=73,84 [95% CI: 4,51; 1209,54], p=0,003, RD=0,10 [95% CI: 0,07; 0,13], p<0,00001, NNT=11 [95% CI: 8; 16]).

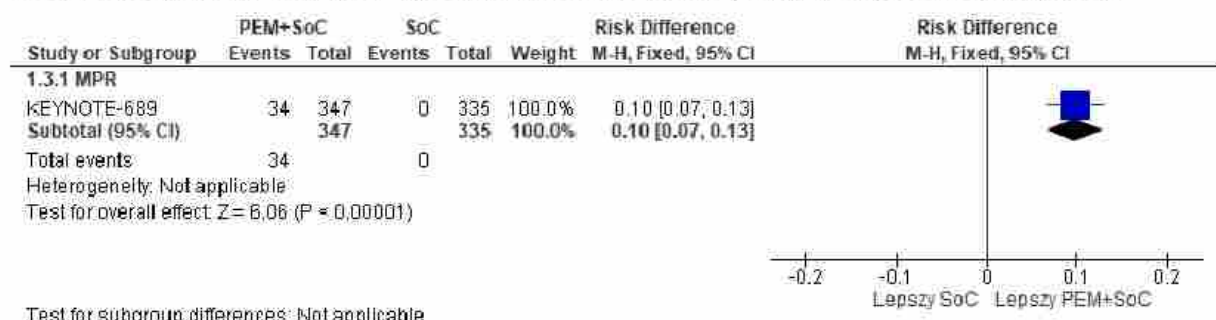
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR).

PEM+SoC N=347 n (%) [95% CI]	SoC N=335 n (%) [95% CI]	MD [95% CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
34 (9,8) [6,9; 13,4]	0 (0,0) [0,0; 1,1]	9,8 [7,0; 13,3]	<0,001	73,84 [4,51; 1209,54]	0,003	0,10 [0,07; 0,13]	<0,00001	11 [8; 16]

Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR) (OR).



Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR) (RD).



5.3 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)

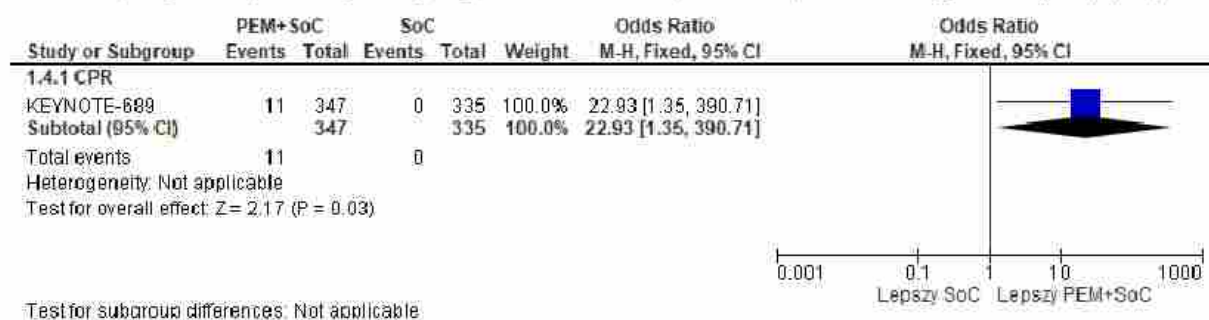
Odpowiedź patomorfologiczna była oceniana przez zaślepiiony, niezależny przegląd patomorfologiczny (ang. *blinded independent pathological review*, BIPR).

W badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1 u istotnie statycznie większego odsetka chorych w grupie PEM+SoC niż w grupie SoC raportowano całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (OR=22,93 [95% CI: 1,35; 390,71], p=0,03, RD=0,03 [95% CI: 0,01; 0,05], p=0,001, NNT=32 [95% CI: 20; 81]).

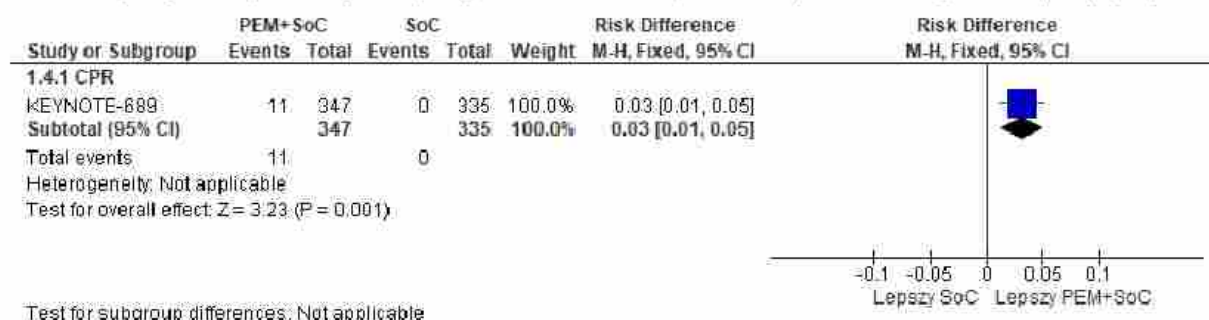
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR).

PEM+SoC N=347 n (%)	SoC N=335 n (%)	MD [95% CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95% CI]
11 (3,2) [1,6; 5,6]	0 (0,0) [0,0; 1,1]	3,1 [1,6; 5,6]	<0,001	22,93 [1,35; 390,71]	0,03	0,03 [0,01; 0,05]	0,001	32 [20; 81]

Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) (OR).



Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) (RD).



5.4 Przeżycie całkowite (OS)

Mediana przeżycia całkowitego

Analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych PEM+SoC w porównaniu z obserwowanym w grupie chorych leczonych SoC - ryzyko zgonu było o 28% niższe w grupie PEM+SoC niż w grupie SoC (HR=0,72 [95%CI: 0,56; 0,94], $p<0,05$).

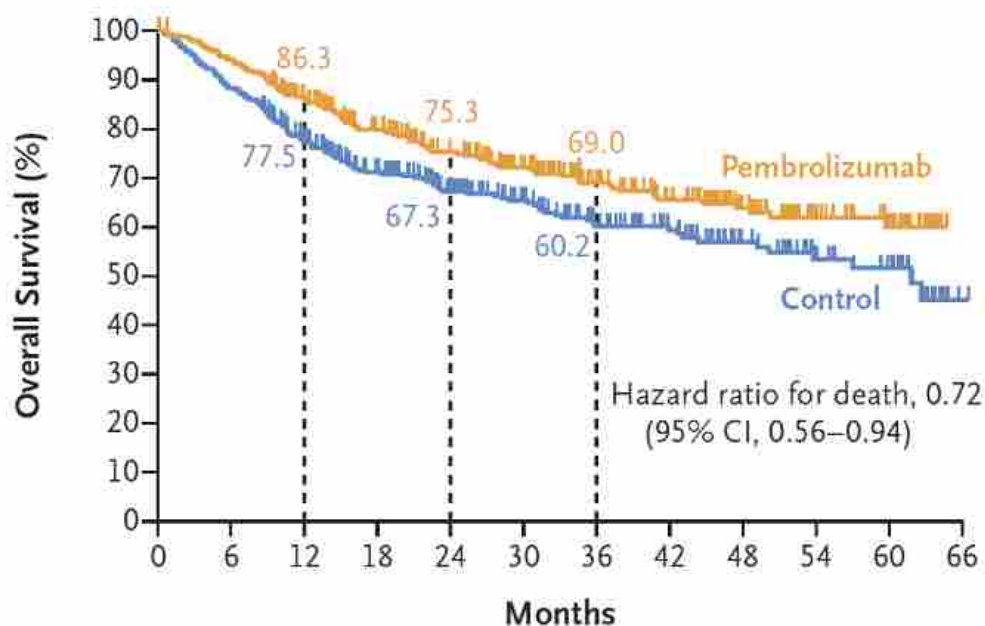
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	N _i /N _k	PEM+SoC, mies., mediana [95% CI]	SoC, mies., mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p
OS	347/335	bd	bd	0,72 [0,56; 0,94]	0,003

Krzywe Kaplana-Meiera wyraźnie pokazują wczesną separację na korzyść leczenia PEM+SoC w porównaniu z leczeniem SoC, ze stale utrzymującą się przewagą.

Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie całkowite (OS).

B CPS-1 Population



No. at Risk

Pembrolizumab	347	325	283	237	201	170	132	100	68	45	29	0
Control	335	296	247	203	161	135	103	76	55	36	26	1

Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon

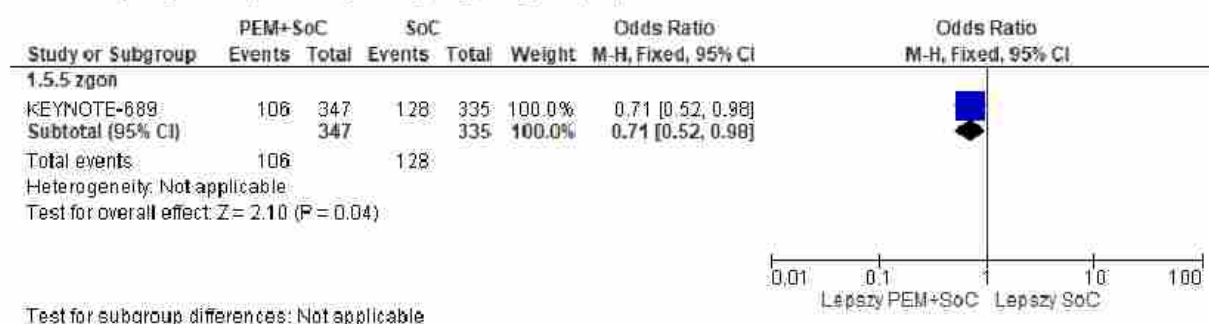
W badaniu KEYNOTE-689 (mediana okresu obserwacji 38,3 mies. [zakres: 9-66,5 mies.], data odcięcia: 25 lipca 2024 r.) w populacji CPS-1 odnotowano łącznie 234 zgonów, w tym 106 w grupie PEM+SoC oraz 128 w grupie SoC.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,71 [95% CI: 0,52; 0,98], p=0,04, RD=-0,08 [95% CI: -0,15; -0,01], p=0,03, NNT_{38,3 mies.}=14 [95% CI: 7; 182]).

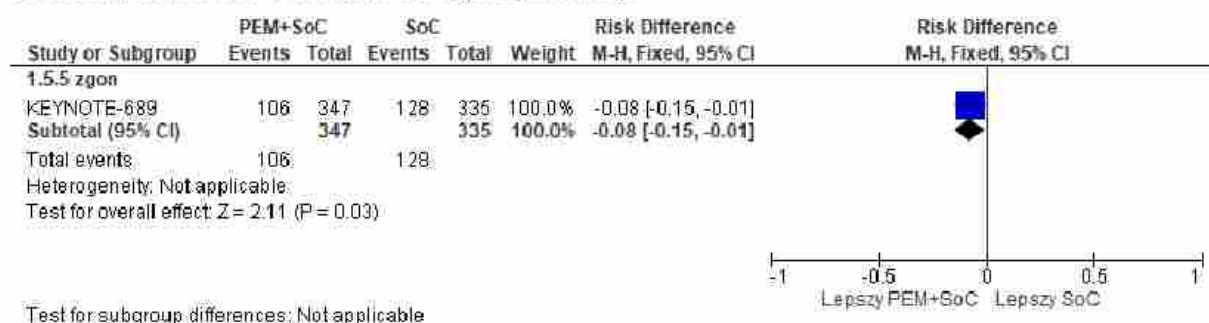
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon.

Punkt końcowy	PEM+SoC, N=347, n (%)	SoC, N=335, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
zgon	106 (30,5)	128 (38,2)	0,71 [0,52; 0,98]	0,04	-0,08 [-0,15; -0,01]	0,03	14 [7; 182]

Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (OR).



Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (RD).



Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon

W badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1 w grupie chorych leczonych PEM+SoC wykazano istotnie statycznie większe niż w grupie chorych leczonych SoC odsetki chorych, u których nie wystąpił zgon:

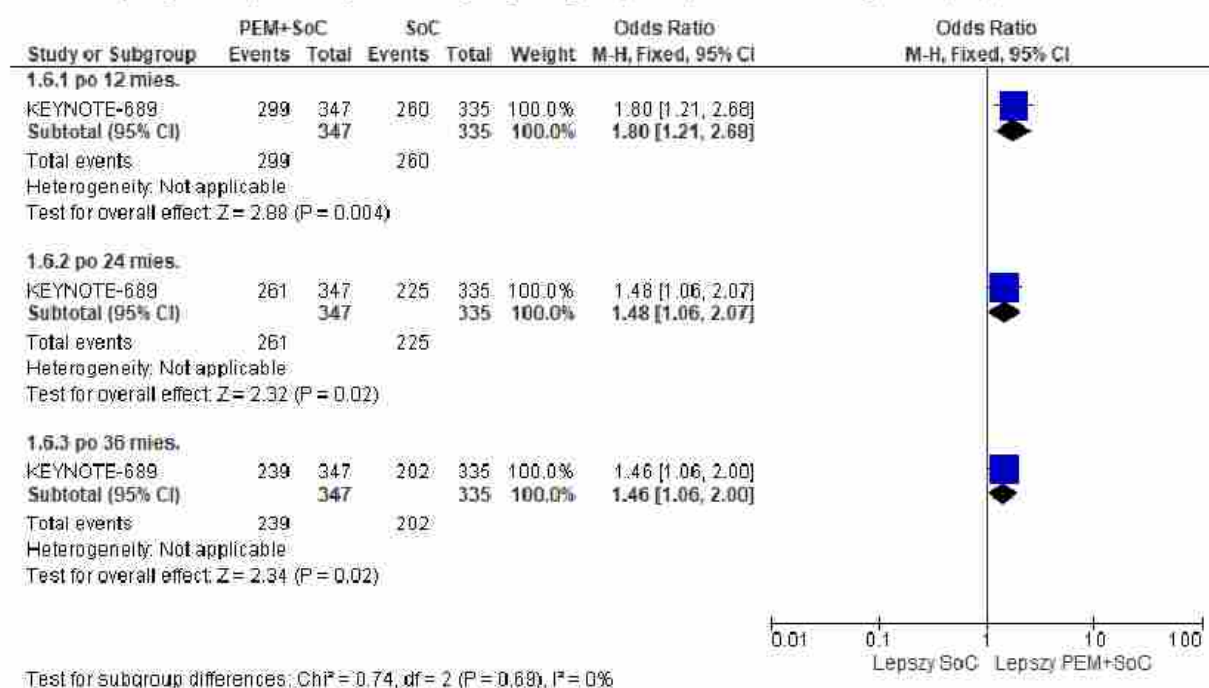
- po 12 mies.: 86,3% vs 77,5%, OR=1,80 [95% CI: 1,21; 2,68], p=0,004; RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,14], p=0,004; NNT_{12 mies.}=12 [95% CI: 7; 36];
- po 24 mies.: 75,3% vs 67,3%, OR=1,48 [95% CI: 1,06; 2,07], p=0,02; RD=0,08 [95% CI: 0,01; 0,15], p=0,02; NNT_{24 mies.}=13 [95% CI: 7; 79];
- po 36 mies.: 69,0% vs 60,2%, OR=1,46 [95% CI: 1,06; 2,00], p=0,02; RD=0,09 [95% CI: 0,01; 0,16], p=0,02; NNT_{36 mies.}=12 [95% CI: 7; 71].

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon po 12, 24 i 36 miesiącach.

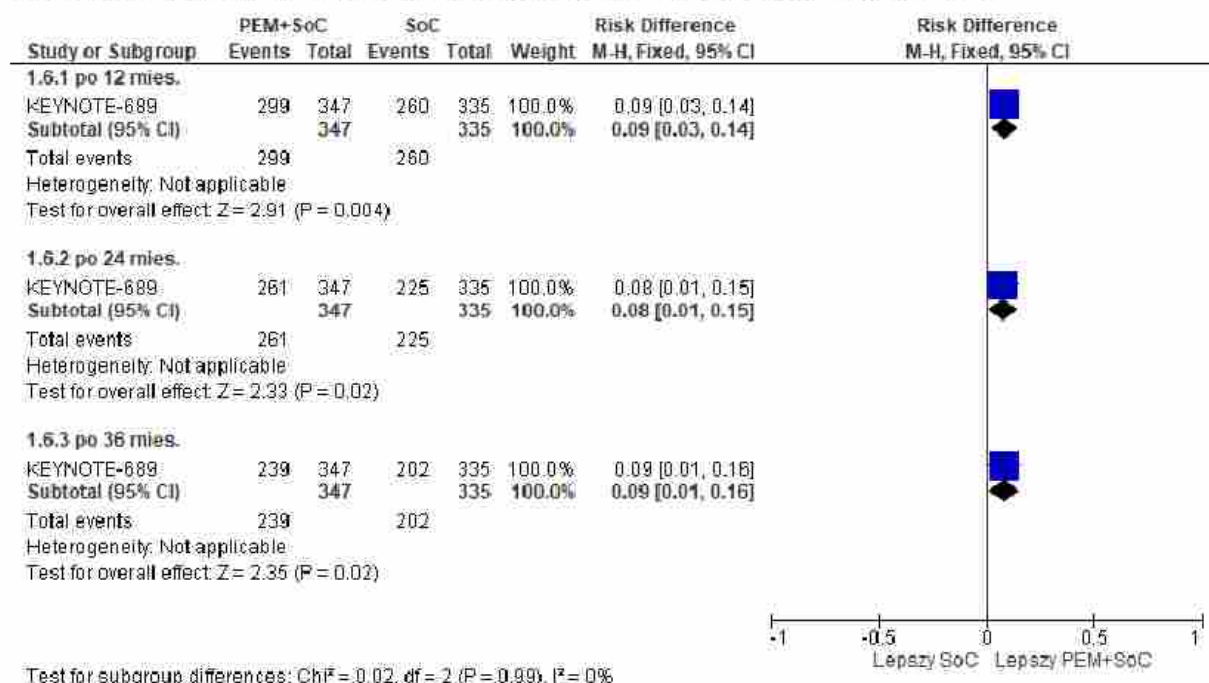
Punkt czasu	PEM+SoC, N=347, n (%)	SoC, N=335, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
12 mies.	299 (86,3)	260 (77,5)	1,80 [1,21; 2,68]	0,004	0,09 [0,03; 0,14]	0,004	12 [7; 36]
24 mies.	261 (75,3)	225 (67,3)	1,48 [1,06; 2,07]	0,02	0,08 [0,01; 0,15]	0,02	13 [7; 79]
36 mies.	239 (69,0)	202 (60,2)	1,46 [1,06; 2,00]	0,02	0,09 [0,01; 0,16]	0,02	12 [7; 71]

*obliczenia własne na podstawie odsetków podanych w publikacji.

Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon po 12, 24 i 36 miesiącach (OR).



Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon po 12, 24 i 36 miesiącach (RD).



5.5 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30

Podstawowy kwestionariusz EORTC QLQ-C30 to trzydziestoelementowe narzędzie, powszechnie akceptowane w onkologicznych badaniach klinicznych. Składa się skali funkcjonalnej (ang. *functional scale*), skali dotyczącej ogólnego stanu zdrowia/ jakości życia

(ang. *global health scale*) oraz skali dotyczącej objawów (ang. *symptom scale*). Wyniki ocenia się w skali od 0 do 100 zgodnie z instrukcją punktacji EORTC QLQ-C30. Wyższe wyniki w funkcjonalnej i globalnej skali QoL oznaczają lepsze funkcjonowanie, a wyższe wyniki na skalach objawów oznaczają większy stopień objawów. Wytyczne sugerują, że zmiana o co najmniej 10 punktów jest uznawana za istotną klinicznie dla wszystkich skal.¹

Odpowiedzi uczestników na pytania dotyczące GHS („Jak ocenilibyś swój ogólny stan zdrowia w ciągu ostatniego tygodnia?”) i QoL („Jak ocenilibyś swoją ogólną jakość życia w ciągu ostatniego tygodnia?”) były oceniane w 7-punktowej skali (1 = bardzo zła do 7 = doskonała). Łączny wynik GHS (pozycja 29) i QoL (pozycja 30) obliczono poprzez uśrednienie surowych wyników tych 2 pozycji, a następnie przekształcono tak, aby łączne wyniki mieściły się w przedziale od 0 do 100. Wyższa ocena oznaczała lepszy wynik.

W fazie leczenia neoadjuwantowego, w grupie PEM+SoC jakość życia oceniana za pomocą łącznego wyniku skali GHS/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 była na stabilnym poziomie (średnia zmiana od wartości wyjściowych w 6 tyg. wyniosła -1,22 [95% CI: -3,52; 1,08]), przy czym niemożliwe było porównanie z grupą kontrolą z powodu braku leczenia neoadjuwantowego w grupie SoC - patrz tabele poniżej.

W fazie leczenia adjuwantowego, w 25 i 51 tyg., nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w zmianie od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali GHS/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 - patrz tabele poniżej.

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali GHS/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.

Czas	Ni/Nk	PEM+SoC, średnia [95% CI]	SoC, średnia [95% CI]	MD [95% CI]	p
4 tyg.	336/0	2,22 [0,00; 4,43]	-	-	-
6 tyg.	338/0	-1,22 [-3,52; 1,08]	-	-	-
25 tyg.	340/291	3,62 [0,90; 6,34]	5,03 [2,23; 7,83]	-1,41 [-4,96; 2,15]	ns
51 tyg.	340/291	4,00 [1,14; 6,86]	4,29 [1,29; 7,29]	-0,29 [-4,12; 3,54]	ns

Odpowiedzi uczestników na 5 pytań dotyczących ich sprawności fizycznej (pozycje od 1 do 5) są oceniane w 4-punktowej skali (1 = wcale do 4 = bardzo). Łączny wynik pozycji od 1 do 5 został obliczony poprzez uśrednienie surowych wyników 5 pozycji, a następnie przekształcony tak, aby łączne wyniki mieściły się w zakresie od 0 do 100. Wyższa ocena oznaczała lepszy wynik.

W fazie leczenia neoadjuwantowego, w 4 i 6 tyg. w grupie PEM+SoC obserwowano redukcję łącznego wyniku skali dotyczącej sprawności fizycznej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 od wartości wyjściowych, przy czym niemożliwe było porównanie z grupą kontrolą z powodu braku leczenia neoadjuwantowego w grupie SoC - patrz tabele poniżej.

W fazie leczenia adjuwantowego, w 25 i 51 tyg. nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w zmianie od wartości wyjściowych łącznego wyniku

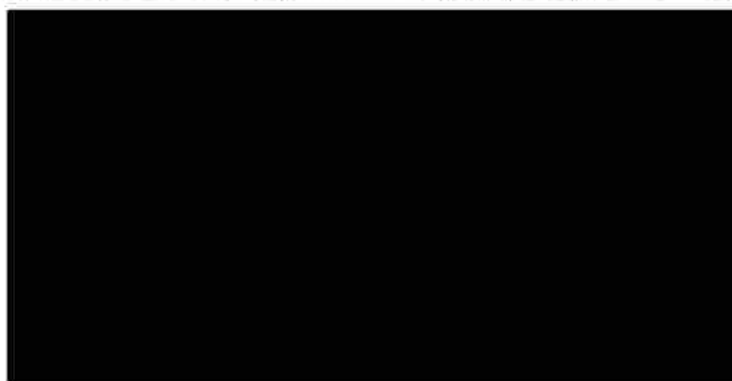
¹ Liczniesze dowody wskazują, że klinicznie istotne różnice mogą się różnić w zależności od skali, kierunku zmian, rodzaju nowotworu, a także metody szacowania (Musoro 2023).

skali dotyczącej sprawności fizycznej w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 - patrz tabele poniżej.

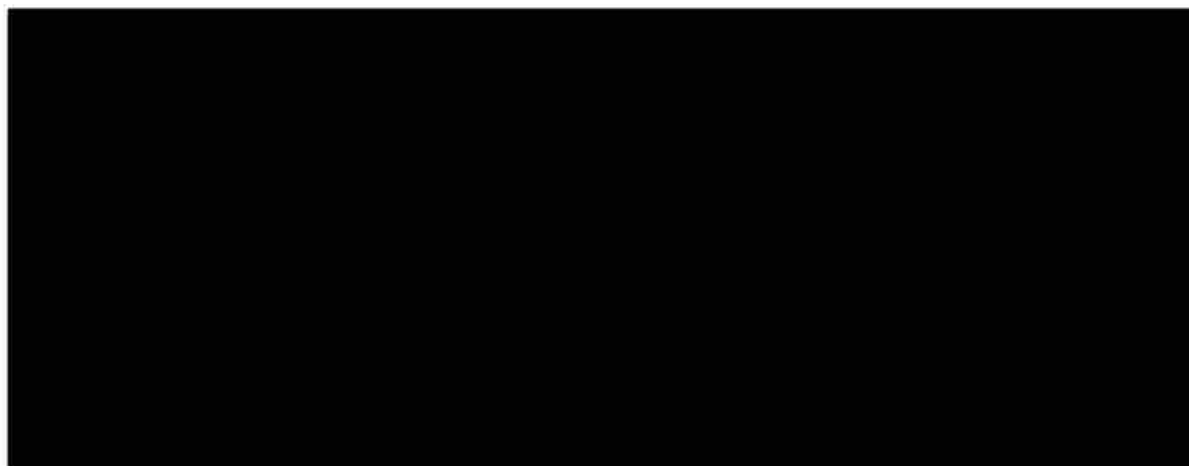
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali dotyczącej funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.

Czas	Ni/Nk	PEM+SoC, średnia [95% CI]	SoC, średnia [95% CI]	MD [95% CI]	p
4 tyg.	336/0	-2,06 [-3,50; -0,61]	-	-	-
6 tyg.	338/0	-3,28 [-4,92; -1,63]	-	-	-
25 tyg.	340/291	-7,42 [-9,71; -5,13]	-8,07 [-10,46; -5,68]	0,65 [-2,54; 3,84]	ns
51 tyg.	340/291	-6,87 [-9,32; -4,43]	-5,11 [-7,69; -2,54]	-1,76 [-5,20; 1,67]	ns

Ryc. 22. Zmiana od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali GHS/QoL oraz funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w 6 tyg. (populacja całkowita).



Ryc. 23. Zmiana od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali GHS/QoL oraz funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w 51 tyg. (populacja całkowita).



5.6 Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35

EORTC QLQ-H&N35 to 35-punktowy kwestionariusz służący do oceny jakości życia osób z rakiem głowy i szyi, składający się z 7 wielopunktowych skal (ból w jamie ustnej, problemy z połykaniem, zmysły, mowa, jedzenie w towarzystwie, kontakty społeczne i seksualność).

Odpowiedzi uczestników dotyczące skali połykania, mowy i bólu były oceniane w 4-punktowej skali (1 = wcale do 4 = bardzo). Wyniki surowe zostały przekształcone tak, aby mieściły się w zakresie od 0 do 100. Wyższy wynik oznaczał więcej problemów.

W fazie leczenia neoadjuwantowego, w 4 i 6 tyg., w grupie PEM+SoC obserwowano redukcję wyniku skali dotyczącej połykania (pozycje 35-38), mowy (pozycje 46, 53-54) i bólu (pozycje 31-34) w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35 od wartości wyjściowych, przy czym niemożliwe było porównanie z grupą kontrolą z powodu braku leczenia neoadjuwantowego w grupie SoC - patrz tabele poniżej.

W fazie leczenia adjuwantowego, w 25 i 51 tyg. nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w zmianie od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej połykania (pozycje 35-38), mowy (pozycje 46, 53-54) i bólu (pozycje 31-34) w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35 - patrz tabele poniżej.

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej połykania (pozycje 35-38) w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35.

Czas	Ni/Nk	PEM+SoC, średnia [95% CI]	SoC, średnia [95% CI]	MD [95% CI]	p
4 tyg.	336/0	-3,98 [-6,56; -1,40]	-	-	-
6 tyg.	338/0	-3,05 [-5,47; -0,63]	-	-	-
25 tyg.	340/291	4,20 [0,59; 7,82]	6,72 [3,00; 10,45]	-2,52 [-7,39; 2,35]	ns
51 tyg.	340/291	1,25 [-2,46; 4,95]	1,47 [-2,45; 5,38]	-0,22 [-5,22; 4,78]	ns

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej mowy (pozycje 46, 53-54) w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35.

Czas	Ni/Nk	PEM+SoC, średnia [95% CI]	SoC, średnia [95% CI]	MD [95% CI]	p
4 tyg.	336/0	-2,17 [-4,61; 0,27]	-	-	-
6 tyg.	338/0	-0,76 [-3,22; 1,70]	-	-	-
25 tyg.	340/291	10,01 [6,64; 13,39]	9,27 [5,74; 12,80]	0,74 [-3,88; 5,37]	ns
51 tyg.	340/291	6,10 [2,27; 9,92]	5,10 [1,10; 9,11]	0,99 [-4,23; 6,21]	ns

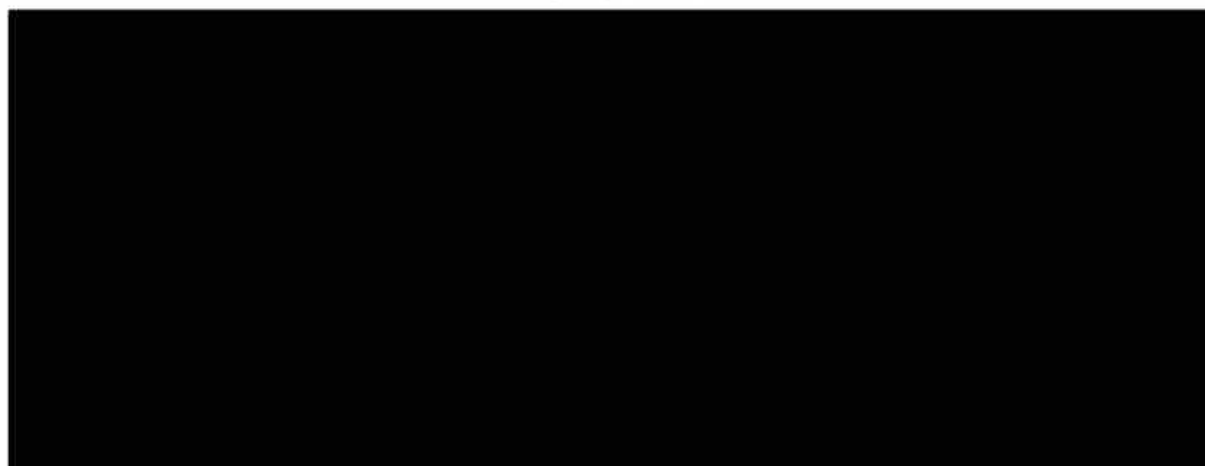
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej bólu (pozycje 31-34) w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35.

Czas	Ni/Nk	PEM+SoC, średnia [95% CI]	SoC, średnia [95% CI]	MD [95% CI]	p
4 tyg.	336/0	-3,25 [-5,67; -0,84]	-	-	-
6 tyg.	338/0	-6,76 [-9,23; -4,28]	-	-	-
25 tyg.	340/291	-11,79 [-14,91; -8,67]	-9,57 [-12,80; -6,35]	-2,22 [-6,25; 1,82]	ns
51 tyg.	340/291	-15,03 [-18,17; -11,88]	-11,99 [-15,26; -8,72]	-3,03 [-7,03; 0,96]	ns

Ryc. 24. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej połykania, mowy i bólu w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35 w 6 tyg. (populacja całkowita).



Ryc. 25. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej połykania, mowy i bólu w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35 w 51 tyg. (populacja całkowita).



5.7 Realizacja kolejnych etapów leczenia

W grupie PEM+SoC istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów nie otrzymał leczenia w porównaniu do grupy SoC (OR=0,08 [95% CI: 0,02; 0,25], $p<0,0001$, RD=-0,09 [95% CI: -0,12; -0,06], $p<0,00001$, NNT=11 [95% CI: 9; 18]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku pacjentów, którzy przeszli operację.

Wyniki niezależnego przeglądu patomorfologicznego wykazały obecność cech patomorfologicznych wysokiego ryzyka u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=0,60 [95% CI: 0,44; 0,82], $p=0,001$, RD=-0,12 [95% CI: -0,19; -0,05], $p=0,0010$, NNT=9 [95% CI: 6; 21]), co spowodowało konieczność zastosowania cisplatyny u znamienne mniejszego odsetka chorych w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=0,62 [95% CI: 0,44; 0,87], $p=0,006$, RD=-0,12 [95% CI: -0,20; -0,03], $p=0,006$, NNT=9 [95% CI: 6; 30]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku pacjentów, którzy podjęli leczenie adjuwantowe po operacji, przy czym rozpoczęcie leczenia adjuwantowego nastąpiło wcześniej u istotnie statystycznie większego odsetka w

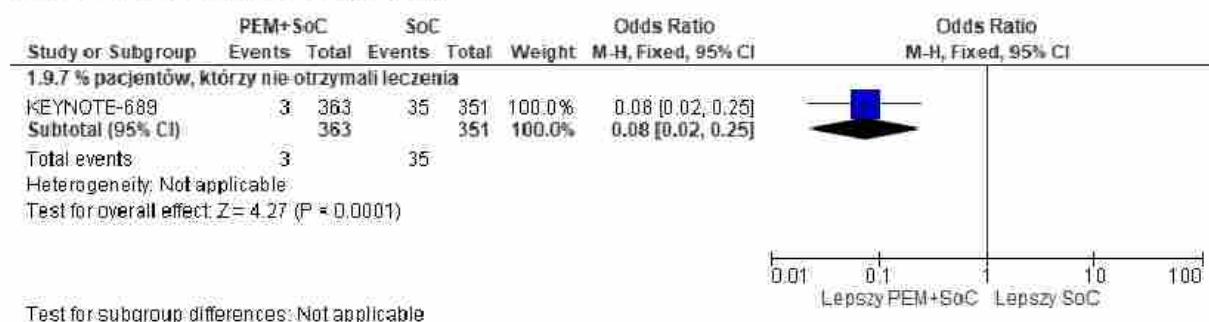
grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC, tj. w ciągu 6 tyg. od operacji (OR=1,62 [95% CI: 1,15; 2,30], $p=0,006$, RD=0,12 [95% CI: 0,03; 0,20], $p=0,006$, NNT=9 [95% CI: 6; 30]) i 7 tyg. od operacji (OR=1,62 [95% CI: 1,11; 2,35], $p=0,01$, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], $p=0,01$, NNT=10 [95% CI: 6; 43]).

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy przeszli kolejne etapy leczenia.

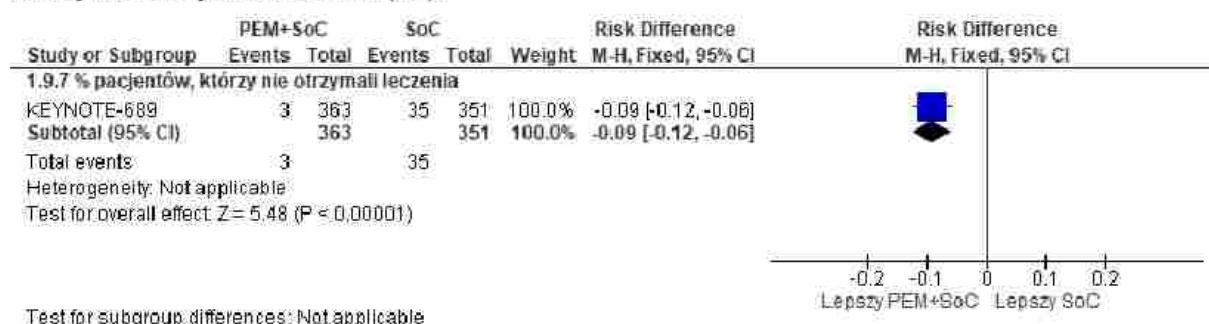
Punkt końcowy	Ni/Nk	PEM+SoC, n (%)	SoC, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Nie otrzymali leczenia	363/351	3 (0,8)	35 (10,0)	0,08 [0,02; 0,25]	<0,0001	-0,09 [-0,12; -0,06]	<0,00001	11 [9; 18]
Przeszli operację	363/351	323 (89,0)	307 (87,5)	1,16 [0,73; 1,83]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
brak cech wysokiego ryzyka*	363/351	196 (54,0)	148 (42,2)	1,61 [1,20; 2,16]	0,002	0,12 [0,05; 0,19]	0,001	9 [6; 22]
cechy wysokiego ryzyka*	363/351	118 (32,5)	156 (44,4)	0,60 [0,44; 0,82]	0,001	-0,12 [-0,19; -0,05]	0,0010	9 [6; 21]
Podjęli leczenie adjuwantowe po operacji**	363/351	267 (73,6)	267 (76,1)	0,88 [0,62; 1,23]	ns	-0,03 [-0,09; 0,04]	ns	na
≤6 tygodni	267/267	124 (46,4)	93 (34,8)	1,62 [1,15; 2,30]	0,006	0,12 [0,03; 0,20]	0,006	9 [6; 30]
≤7 tygodni	267/267	199 (74,5)	172 (64,4)	1,62 [1,11; 2,35]	0,01	0,10 [0,02; 0,18]	0,01	10 [6; 43]
≤8 tygodni	267/267	219 (82,0)	205 (76,8)	1,38 [0,90; 2,10]	ns	0,05 [-0,02; 0,12]	ns	na
≤9 tygodni	267/267	242 (90,6)	233 (87,3)	1,41 [0,82; 2,44]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
≤10 tygodni	267/267	253 (94,8)	242 (90,6)	1,87 [0,95; 3,68]	ns	0,04 [-0,003; 0,09]	ns	na
Stosowali cisplatynę w ramach leczenia adjuwantowego**	275/275	107 (38,9)	139 (50,5)	0,62 [0,44; 0,87]	0,006	-0,12 [-0,20; -0,03]	0,006	9 [6; 30]

* cechy patomorfologiczne wysokiego ryzyka (obecność dodatnich marginesów chirurgicznych lub nacieku poza torebkę węzła) lub ich brak stwierdzono po resekcji chirurgicznej przez niezależny zaślepiiony przegląd patomorfologiczny, przy czym część pacjentów pozostała nierozpoznana; ** 8 pacjentów w grupie PEM+SoC i 8 pacjentów w grupie SoC stosowało leczenie adjuwantowe bez przebytej operacji.

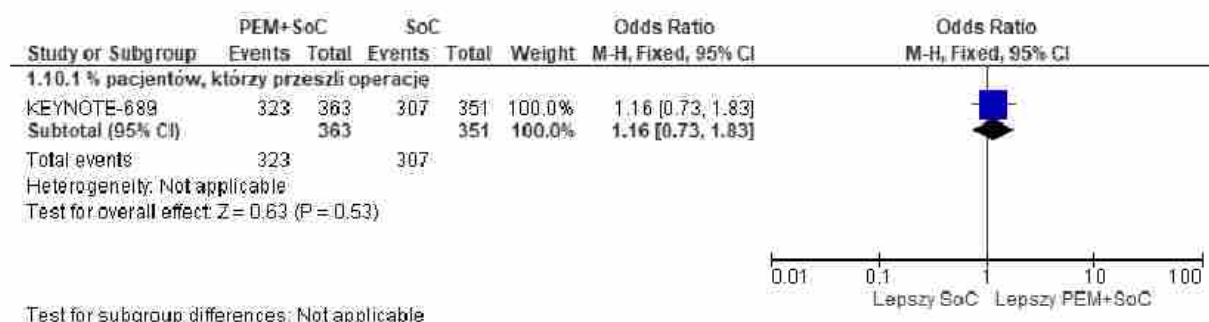
Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (OR).



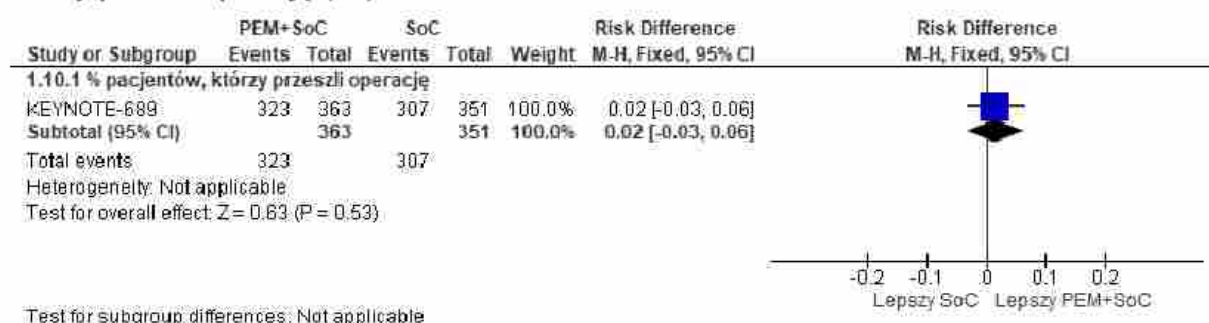
Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (RD).



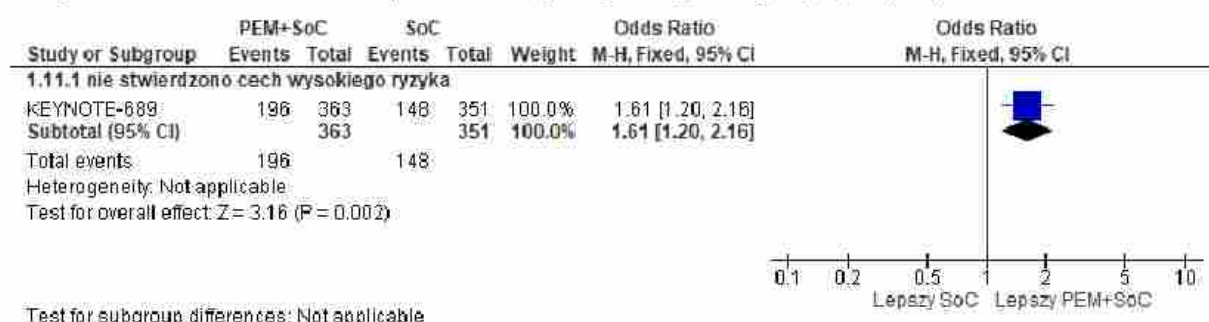
Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy przeszli operację (OR).



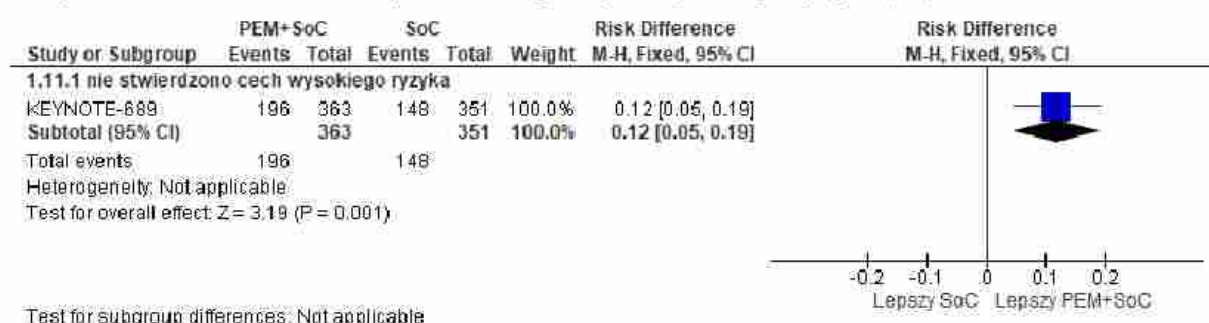
Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy przeszli operację (RD).



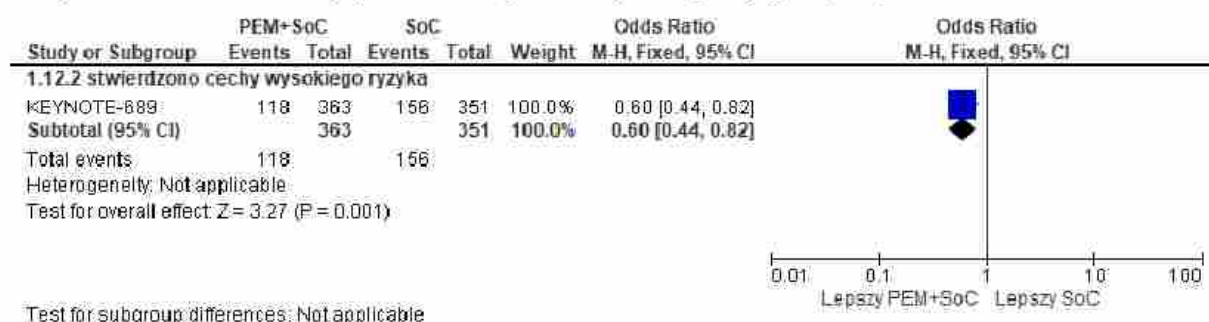
Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono cech patomorfologicznych wysokiego ryzyka (OR).



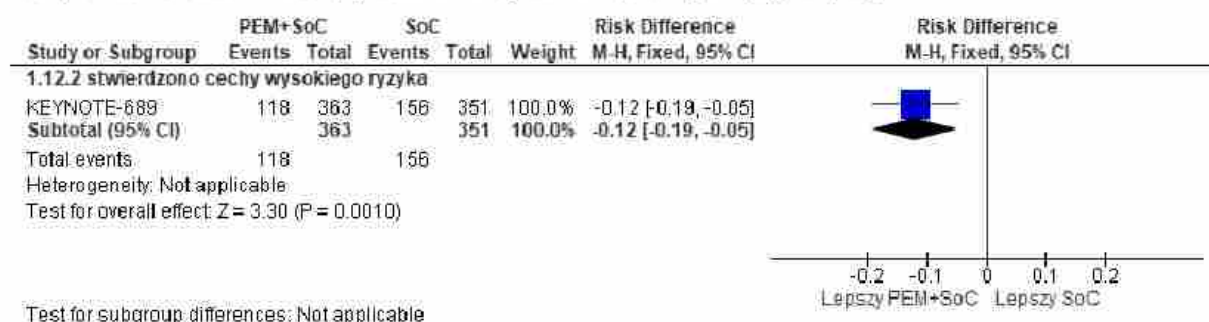
Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono cech patomorfologicznych wysokiego ryzyka (RD).



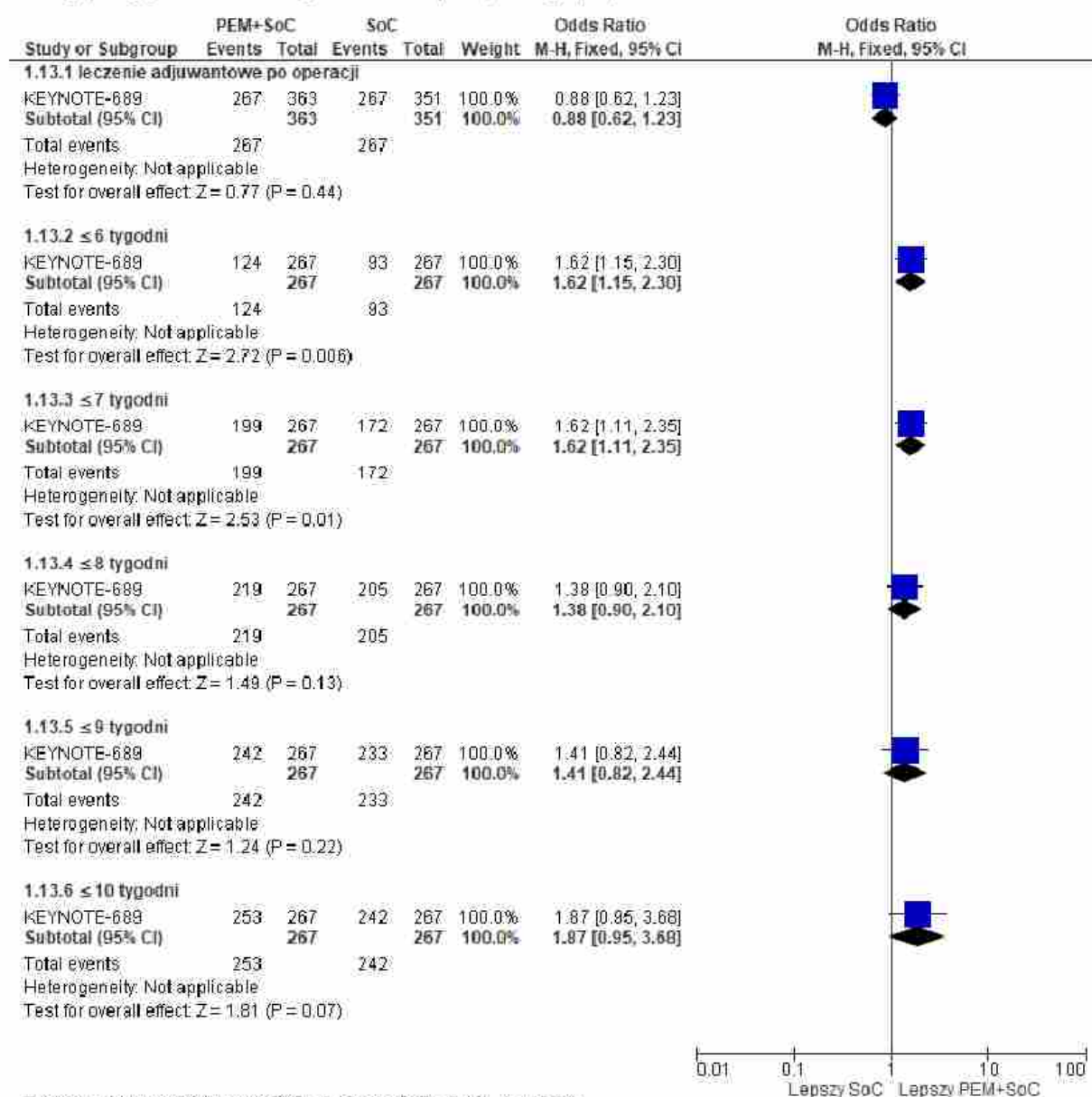
Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono cechy patomorfologiczne wysokiego ryzyka (OR).



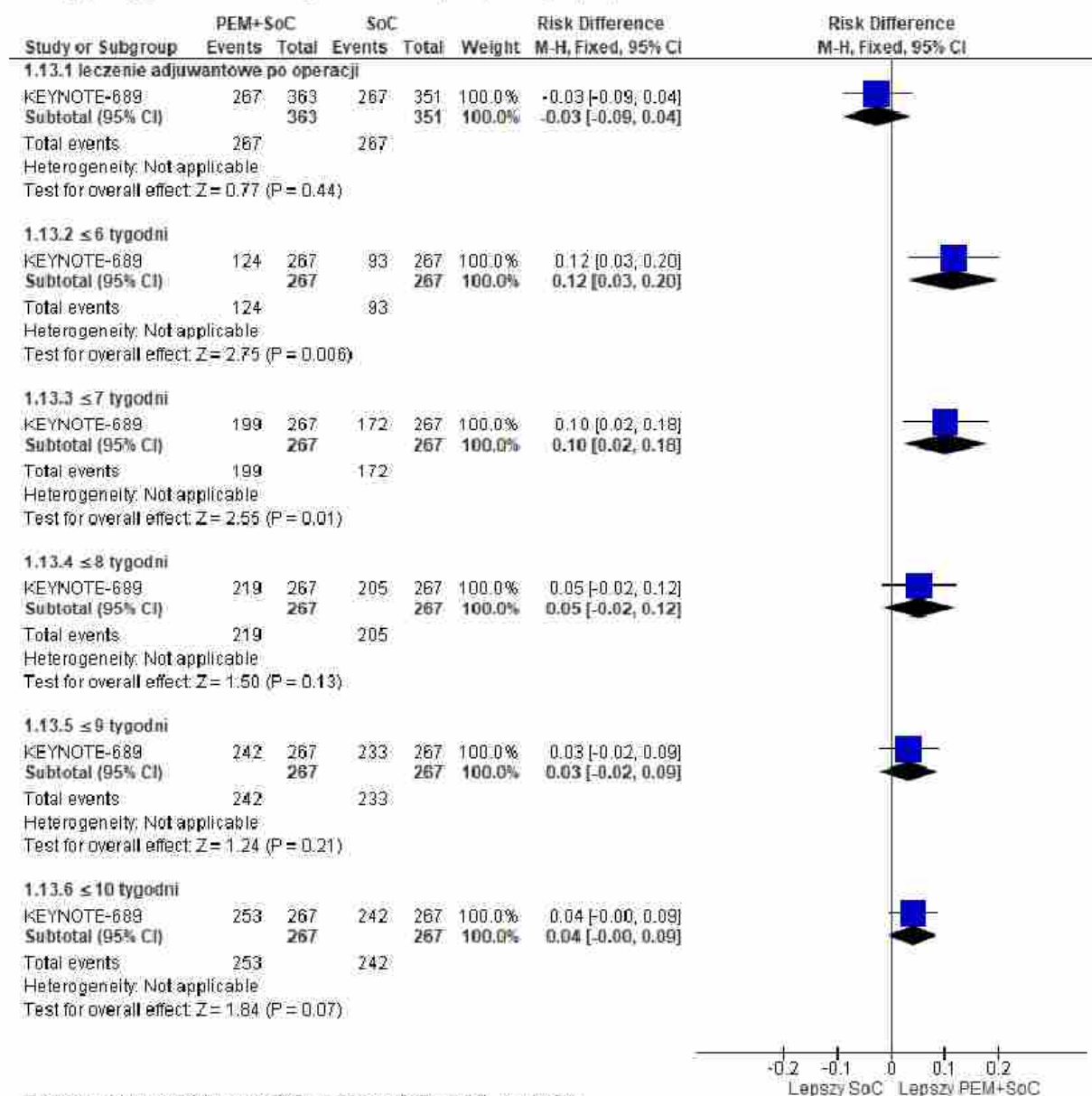
Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono cechy patomorfologiczne wysokiego ryzyka (RD).



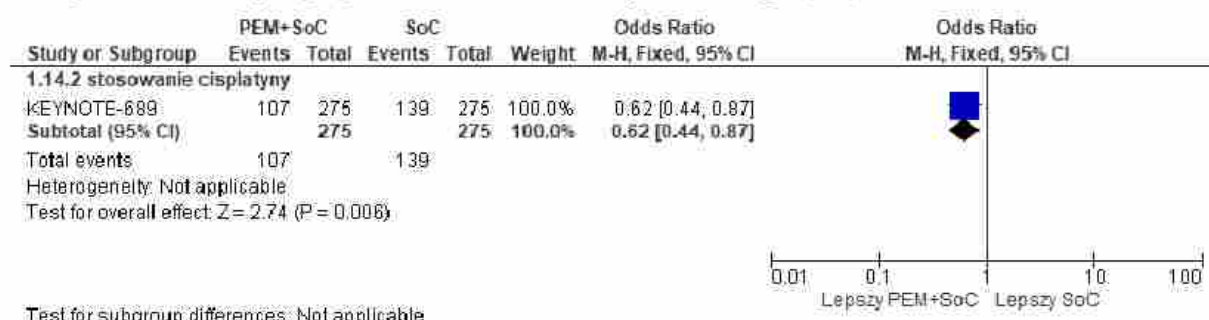
Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy podjęli leczenie adjuwantowe po operacji (OR).



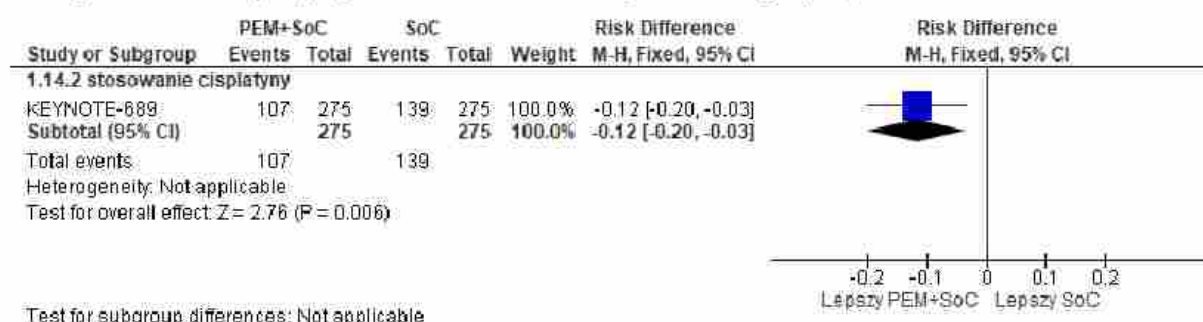
Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy podjęli leczenie adjuwantowe po operacji (RD).



Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy stosowali cisplatynę w ramach leczenia adjuwantowego (OR).



Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy stosowali cisplatynę w ramach leczenia adjuwantowego (RD).



5.8 Opóźnienie operacji

Operację zaplanowano w ciągu 6 tygodni (± 10 dni) od randomizacji w grupie PEM+SoC i w ciągu 4 tygodni (± 10 dni) od randomizacji w grupie SoC - operacje wykonane poza tym przedziałem czasowym uznano za opóźnione.

Mediana czasu od zakończenia terapii neoadjuwantowej do operacji w grupie PEM+SoC wynosiła 3,0 tyg. (zakres: 0,3-12,9), natomiast mediana czasu od randomizacji do operacji w grupie SoC wynosiła 1,9 tyg. (zakres: 0,3-10,4).

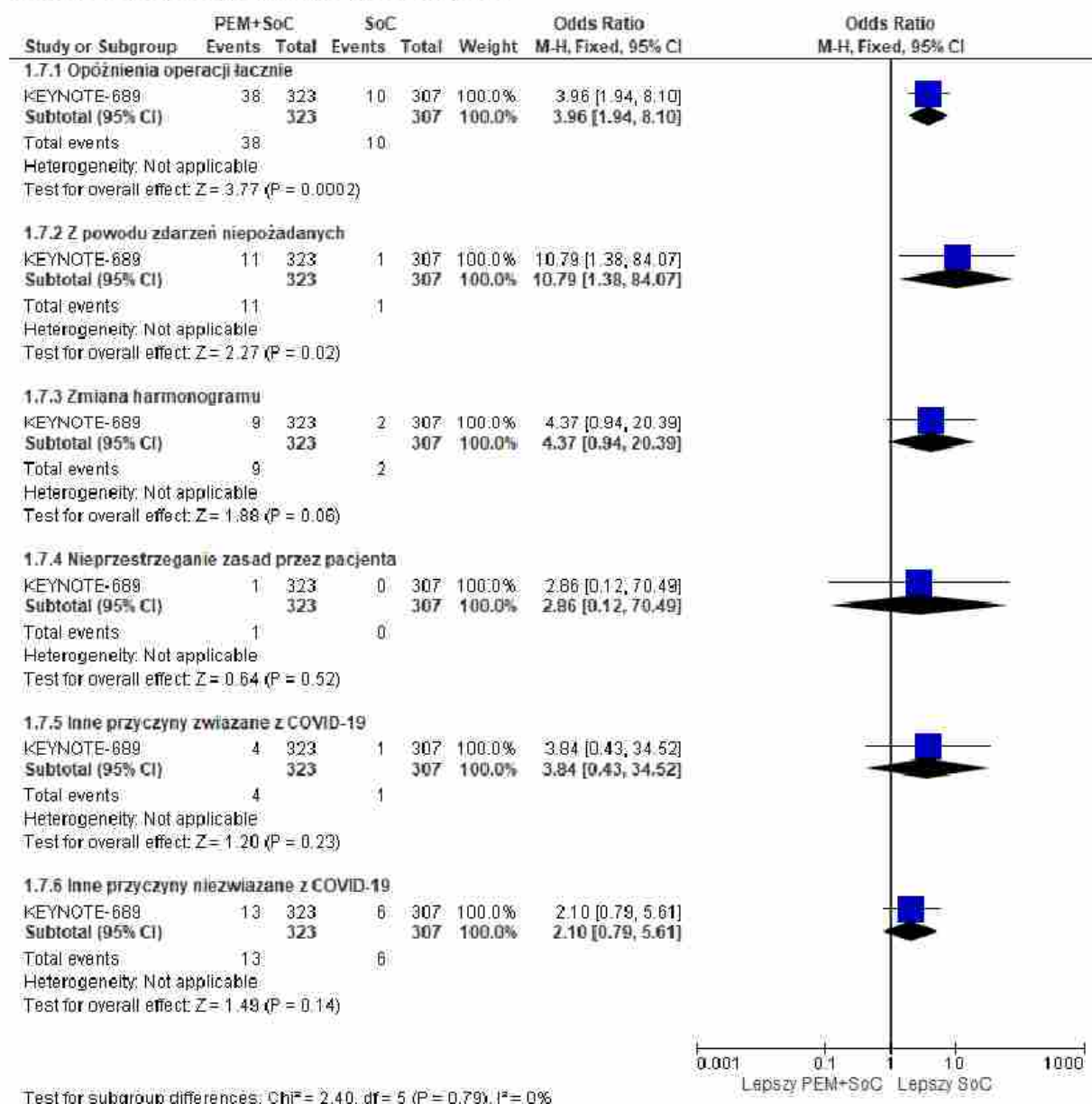
Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji łącznie był istotnie statystycznie większy w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=3,96 [95% CI: 1,94; 8,10], $p=0,0002$, RD=0,09 [95% CI: 0,04; 0,13], $p<0,0001$, NNT=na), w tym z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=10,79 [95% CI: 1,38; 84,07], $p=0,02$, RD=0,03 [95% CI: 0,01; 0,05], $p=0,004$, NNT=na). Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości opóźnionych operacji z powodu zmiany harmonogramu w grupie PEM+SoC w porównaniu do PEM, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=4,37 [95% CI: 0,94; 20,39], $p=ns$, RD=0,02 [95% CI: 0,001; 0,04], $p=0,04$, NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku opóźnień operacji spowodowanych nieprzestrzeganiem zasad przez pacjenta, innymi przyczynami związanymi i niezwiązanymi z COVID-19.

Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło opóźnienie operacji był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=0,59 [95% CI: 0,38; 0,91], $p=0,02$, RD=-0,07 [95% CI: -0,12; -0,01], $p=0,02$, NNT=na).

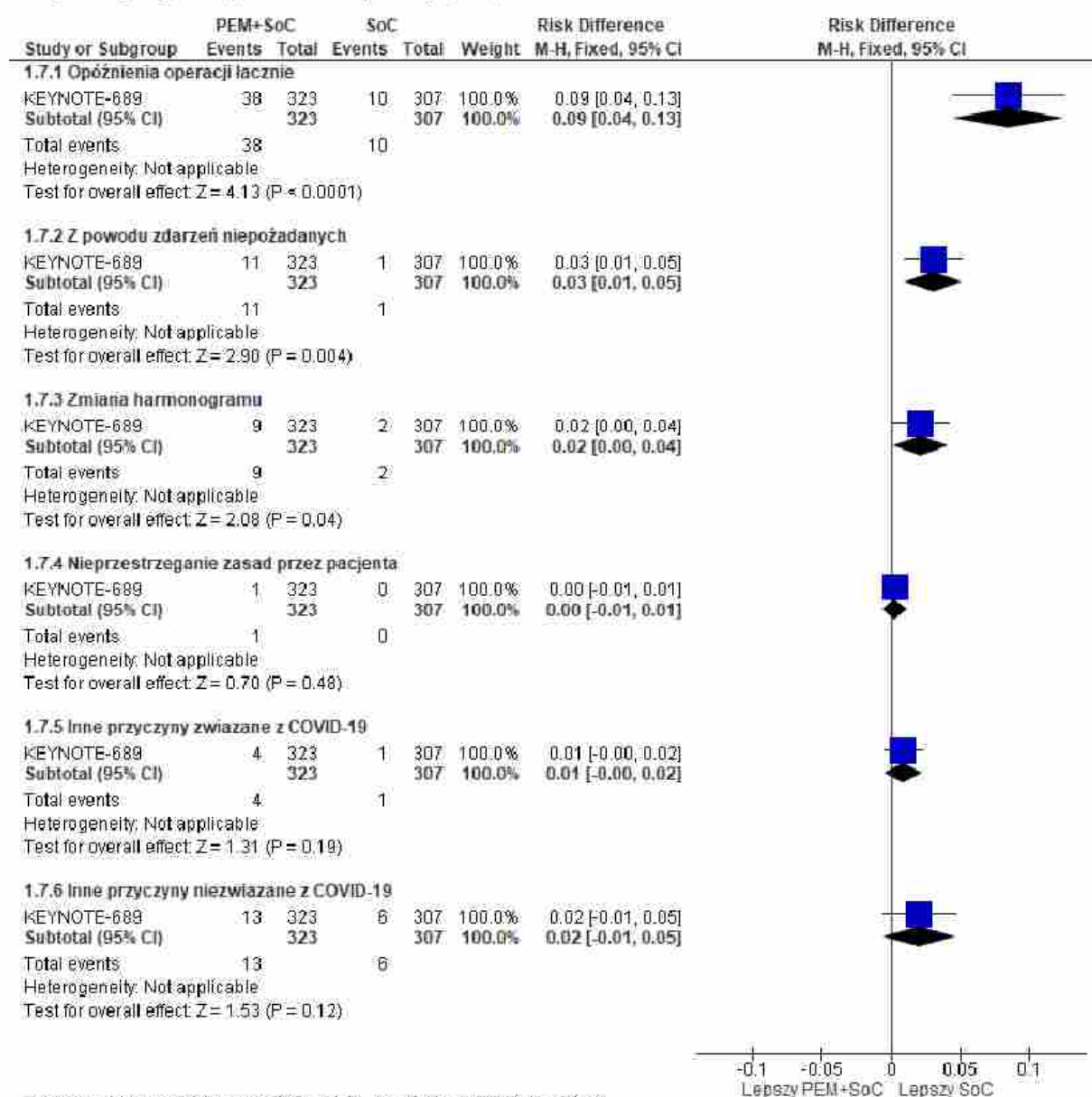
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji.

Punkt końcowy	PEM+SoC N=323, n (%)	SoC N=307, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Opóźnienie operacji łącznie	38 (11,8)	10 (3,3)	3,96 [1,94; 8,10]	0,0002	0,09 [0,04; 0,13]	<0,0001	na
- zdarzenia niepożądane	11 (3,4)	1 (0,3)	10,79 [1,38; 84,07]	0,02	0,03 [0,01; 0,05]	0,004	na
- zmiana harmonogramu	9 (2,8)	2 (0,7)	4,37 [0,94; 20,39]	ns	0,02 [0,001; 0,04]	0,04	na
- nieprzestrzeganie zasad przez pacjenta	1 (0,3)	0 (0)	2,86 [0,12; 70,49]	ns	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
- inne przyczyny związane z COVID-19	4 (1,2)	1 (0,3)	3,84 [0,43; 34,52]	ns	0,01 [-0,00; 0,02]	ns	na
- inne przyczyny niezwiązane z COVID-19	13 (4,0)	6 (2,0)	2,10 [0,79; 5,61]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
Brak opóźnienia operacji	285 (88,2)	297 (96,7)	0,25 [0,12; 0,52]	0,0002	-0,09 [-0,13; -0,04]	<0,0001	na

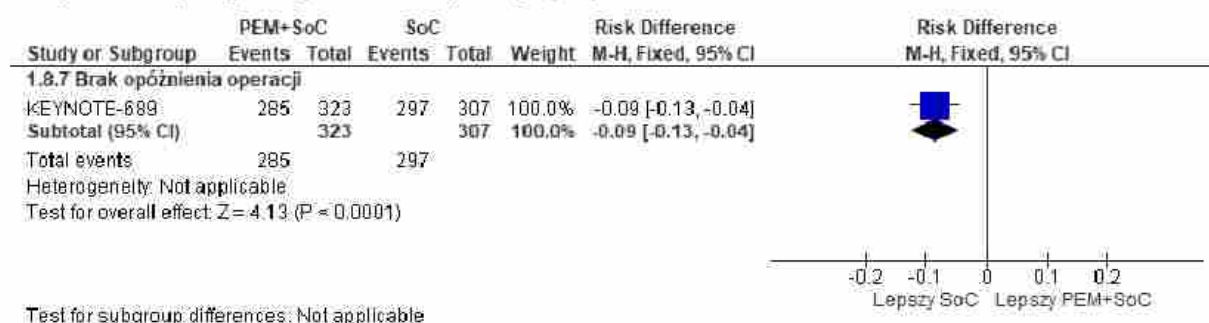
Ryc. 38. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji (OR).



Ryc. 39. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji (RD).



Ryc. 40. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło opóźnienie operacji (OR).



Ryc. 41. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło opóźnienie operacji (RD).



5.9 Eksploracyjne punkty końcowe (doniesienia konferencyjne)

Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych było istotnie statystycznie niższe o 29% w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (HR=0,71 [95% CI: 0,56; 0,90], $p=0,003$), natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w przypadku przeżycia wolnego od nawrotu lokoregionalnego (Adkins 2025) - patrz tabela poniżej.

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie wolne od przerzutów lokoregionalnych i odległych (Adkins 2025).

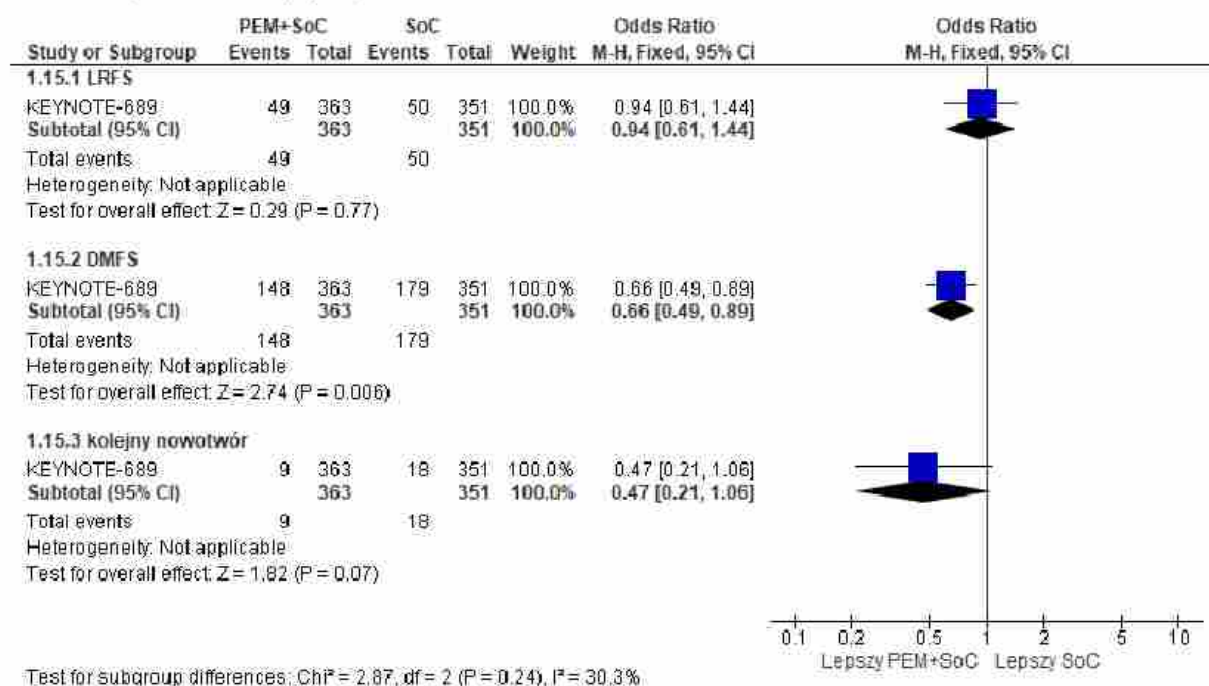
Punkt końcowy	Ni/Nk	PEM+SoC, mies., mediana	SoC, mies., mediana	HR [95% CI]	p
LRFS	363/351	bd	bd	0,92 [0,61; 1,41]	ns
DMFS	363/351	51,8	35,7	0,71 [0,56; 0,90]	0,003

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku pacjentów, u których raportowano nawrót lokoregionalny oraz kolejny nowotwór (głowy i szyi lub w innej lokalizacji) po 36 mies. obserwacji, natomiast odsetek pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe po 36 mies. był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,89], $p=0,006$, RD=-0,10 [95% CI: -0,17; -0,03], $p=0,006$, NNT_{36 mies.}=10 [95% CI: 6; 34]).

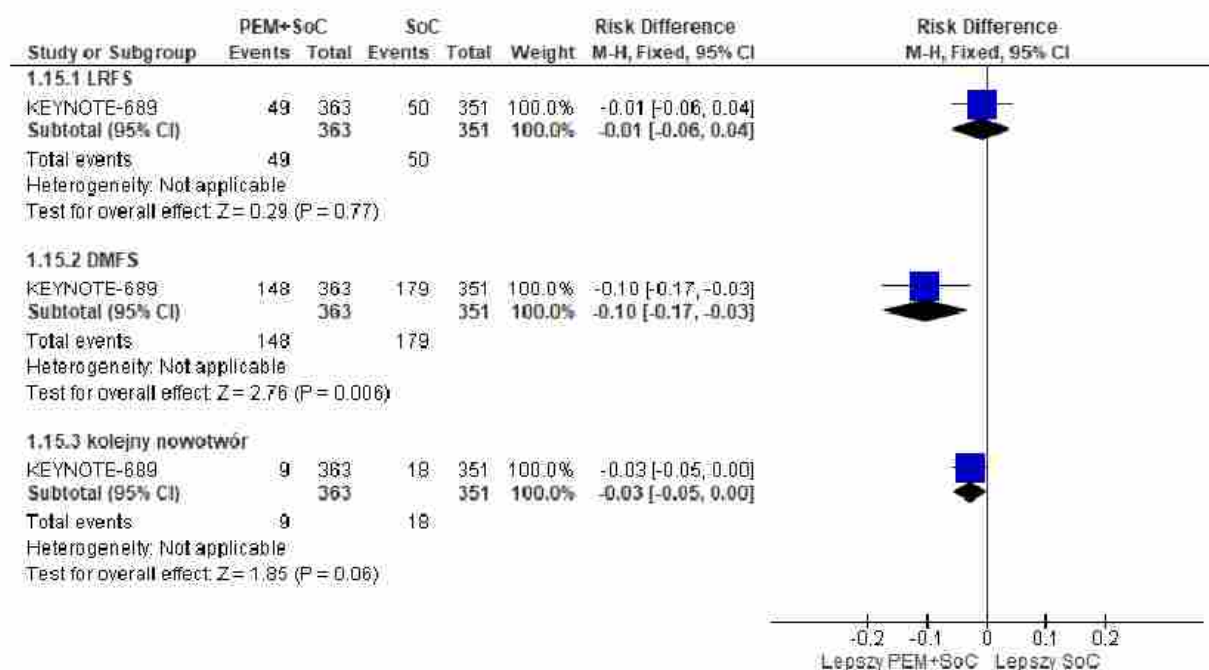
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Eksploracyjne punkty końcowe (Adkins 2025).

Punkt końcowy	PEM+SoC, N=363, n (%)	SoC, N=351, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Nawrót lokoregionalny	49 (13,4)	50 (14,3)	0,94 [0,61; 1,44]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
Przerzuty odległe	148 (40,9)	179 (51,0)	0,66 [0,49; 0,89]	0,006	-0,10 [-0,17; -0,03]	0,006	10 [6; 34]
Kolejny nowotwór	9 (2,5)	18 (5,1)	0,47 [0,21; 1,06]	ns	-0,03 [-0,05; 0,00]	ns	na

Ryc. 42. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Eksploracyjne punkty końcowe (Adkins 2025) (OR).



Ryc. 43. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Eksploracyjne punkty końcowe (Adkins 2025) (RD).



6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - KEYNOTE-689.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 ,
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku lub byli operowani ($N_I=361$; $N_K=315$). Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 9,1 mies. (zakres: 0,03; 22,3) w grupie PEM+SoC i 2,9 mies. (zakres: 0,03; 7,2) w grupie SoC. Mediana czasu trwania leczenia adjuwantowego wyniosła 9,7 mies. (zakres: 0,03; 18,9) w grupie PEM+SoC, z medianą liczby cykli na poziomie 15,0 (zakres: 1,0; 16,0).

Tab. 41. Czas trwania leczenia w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.

Punkt końcowy	N_I/N_K	PEM+SoC, mediana [zakres]	SoC, mediana [zakres]
Całkowity czas leczenia, mies.	361/315	9,1 [0,03; 22,3]	2,9 [0,03; 7,2]
Czas leczenia neoadjuwantowego, mies.	361/1*	0,7 [0,03; 1,1]	0,03 [0,03; 0,03]
Czas leczenia neoadjuwantowego, cykle	361/1*	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]
Czas leczenia adjuwantowego, mies.	275/275	9,7 [0,03; 18,9]	1,5 [0,1; 2,4]
- pembrolizumab, mies.	255/0	9,7 [0,03; 18,9]	0
- pembrolizumab, cykle	255/0	15,0 [1,0; 16,0]	0
- radioterapia, dni	274/275	44,0 [1,0; 90,0]	45,0 [3,0; 73,0]
- radioterapia, dawka w Gy	274/275	60,0 [2,0; 70,0]	66,0 [6,0; 72,0]
- cisplatyna, mies.	107/139	1,4 [0,0; 1,8]	1,4 [0,0; 1,7]
- cisplatyna, cykle	107/139	3,0 [1,0; 3,0]	3,0 [1,0; 3,0]
- cisplatyna, dawka całkowita ≥ 200 mg, n (%)	107/139	95 (88,8)	126 (90,6)

* 1 uczestnik otrzymał 1 cykl neoadjuwantowego pembrolizumabu i powrócił do standardowego leczenia przez pozostałą część badania. Uczestnik ten został włączony do grupy kontrolnej w celu przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane raportowano od randomizacji do 30 dni po zakończeniu leczenia, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano od randomizacji do 90 dni po zakończeniu leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.) - data odcięcia 25 lipca 2024 r.

6.1 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia oraz ≥ 3 . stopnia była porównywalna w grupie PEM+SoC i SoC (odpowiednio 81,4% i 81,9% oraz 44,6% i 42,9%).

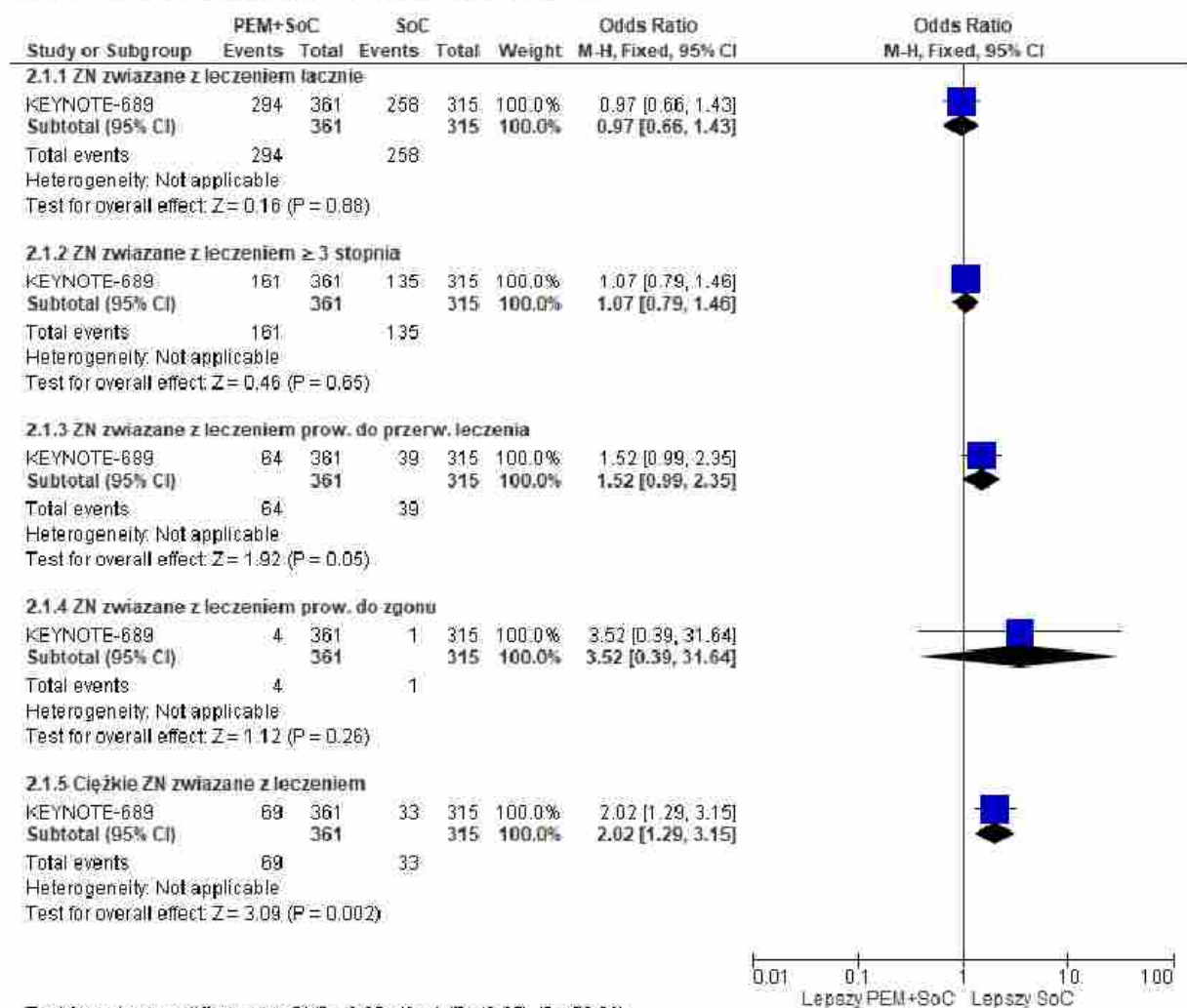
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu. Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia występujących u $\geq 1\%$ chorych w grupie PEM+SoC raportowano zapalenie płuc (1,9%), zapalenie jelita grubego (1,7%), obniżoną liczbę neutrofili (1,7%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (1,1%), zapalenie jamy ustnej (1,1%) i obniżoną liczbę białych krwinek (1,1%), natomiast w grupie SoC - obniżoną liczbę neutrofili (3,2%), ostre uszkodzenie nerek (2,2%), zapalenie jamy ustnej (1,3%) i wzrost kreatyniny we krwi (1,3%). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania radioterapii to zapalenie jamy ustnej w grupie PEM+SoC (0,7%) i wzrost ALAT w grupie SoC (0,4%), natomiast najczęściej występujące zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania terapii cisplatyną to spadek liczby neutrofili w obu grupach (odpowiednio 5,6% i 7,2%). Zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wystąpiły u 4 pacjentów (1,1%) w grupie otrzymującej PEM+SoC (po 1 z powodu niewydolności nerek, zapalenia płuc związanego z COVID-19, zapalenia płuc i nieznanej przyczyny) oraz u 1 pacjenta (0,3%) w grupie SoC (ostre uszkodzenie nerek).

Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=2,02 [95% CI: 1,29; 3,15], $p=0,002$, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,14], $p=0,001$, NNH_{38,3 mies.}=11 [95% CI: 7; 29]). Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących u $\geq 1\%$ chorych w grupie PEM+SoC raportowano zapalenie jelita grubego (1,7%), zapalenie jamy ustnej (1,7%), zapalenie wątroby o podłożu immunologicznym (1,4%), zapalenie płuc (1,4%) i niewydolność nadnerczy (1,1%), natomiast w grupie SoC - ostre uszkodzenie nerek (1,9%), gorączkę neutropeniczną (1,3%) i nudności (1,0%).

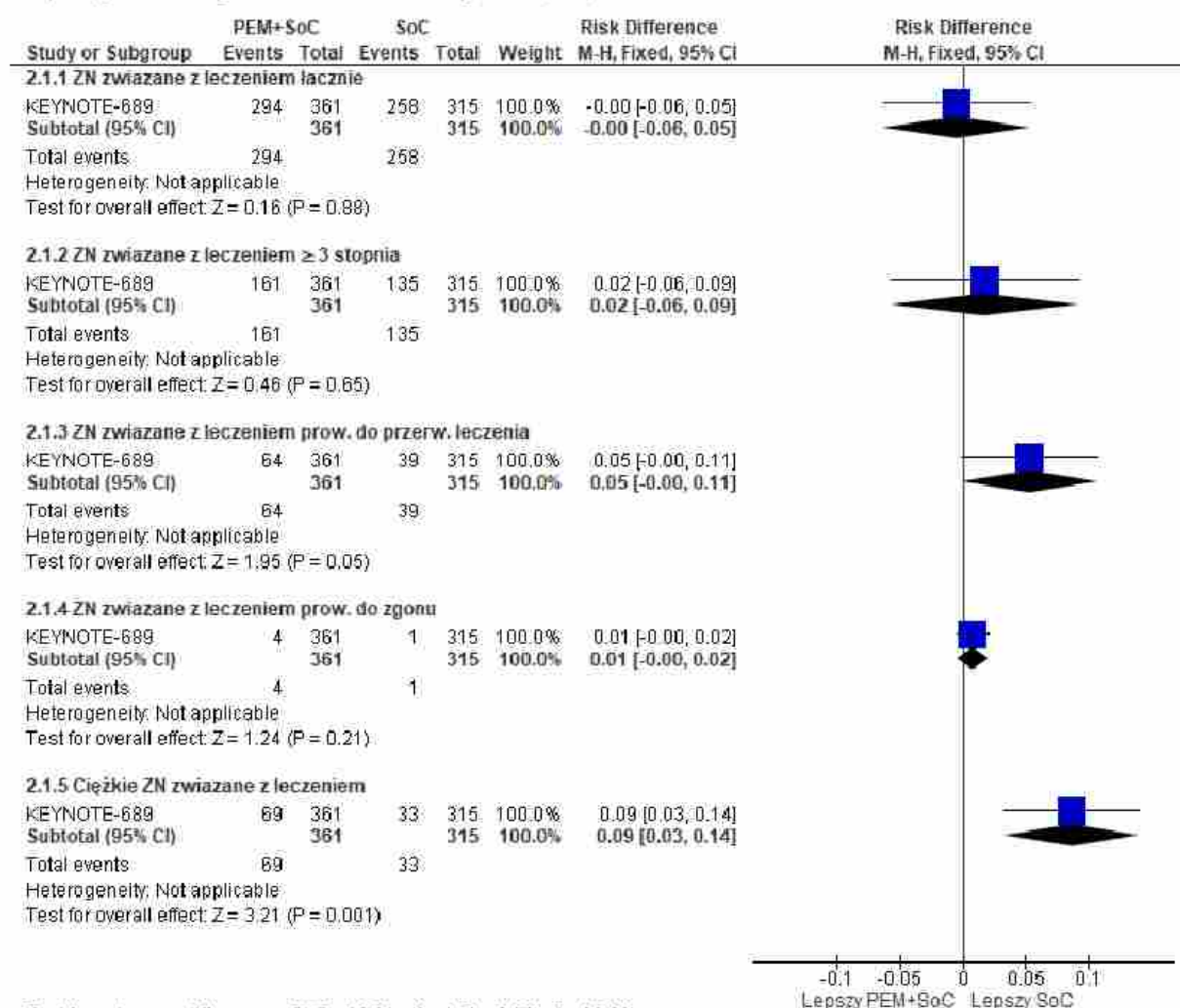
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.

Punkt końcowy	PEM+SoC N=361, n (%)	SoC N=315, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN związane z leczeniem łącznie	294 (81,4)	258 (81,9)	0,97 [0,66; 1,43]	ns	-0,005 [-0,06; 0,05]	ns	na
ZN związane z leczeniem ≥ 3 . stopnia łącznie	161 (44,6)	135 (42,9)	1,07 [0,79; 1,46]	ns	0,02 [-0,06; 0,09]	ns	na
ZN związane z leczeniem prowadzące do przerw. leczenia	64 (17,7)	39 (12,4)	1,52 [0,99; 2,35]	ns	0,05 [-0,0001; 0,11]	ns	na
ZN związane z leczeniem prowadzące do zgonu	4 (1,1)	1 (0,3)	3,52 [0,39; 31,64]	ns	0,01 [-0,005; 0,02]	ns	na
Ciężkie ZN związane z leczeniem	69 (19,1)	33 (10,5)	2,02 [1,29; 3,15]	0,002	0,09 [0,03; 0,14]	0,001	11 [7; 29]

Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).



Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).



6.2 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano:

- niedoczynność tarczycy (OR=12,39 [95% CI: 5,30; 28,95], p<0,00001, RD=0,17 [95% CI: 0,13; 0,22], p<0,00001, NNH_{38,3 mies.}=5 [95% CI: 4; 7]);
- świąd (OR=27,43 [95% CI: 3,71; 202,55], p=0,001, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], p<0,00001, NNH_{38,3 mies.}=12 [95% CI: 9; 20]);
- wysypkę (OR=55,98 [95% CI: 3,41; 920,11], p=0,005, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], p<0,00001, NNH_{38,3 mies.}=12 [95% CI: 9; 19]);
- nadczynność tarczycy (OR=5,01 [95% CI: 1,91; 13,18], p=0,001, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,09], p=0,0001, NNH_{38,3 mies.}=16 [95% CI: 11; 35]);
- zapalenie płuc (OR=35,93 [95% CI: 2,16; 597,49], p=0,01, RD=0,05 [95% CI: 0,03; 0,08], p<0,0001, NNH_{38,3 mies.}=19 [95% CI: 13; 34]).

Wykazano również trend w kierunku większego odsetka pacjentów, u których wystąpił podwyższony poziom AspAT, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=2,25 [95% CI: 0,98; 5,18], $p=ns$, RD=0,03 [95% CI: 0,001; 0,06], $p=0,04$, NNH_{38,3 mies.}=33 [95% CI: 16; 1428]).

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano:

- uszkodzenie skóry podczas radioterapii (OR=0,73 [95% CI: 0,54; 0,99], $p=0,05$, RD=-0,08 [95% CI: -0,15; -0,002], $p=0,04$, NNH=na);
- zapalenie jamy ustnej (OR=0,58 [95% CI: 0,43; 0,79], $p=0,0006$, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,06], $p=0,0005$, NNH=na);
- zmniejszoną liczbę neutrofili (OR=0,57 [95% CI: 0,37; 0,88], $p=0,01$, RD=-0,07 [95% CI: -0,13; -0,02], $p=0,01$, NNH=na);
- dysfagię (OR=0,62 [95% CI: 0,39; 0,98], $p=0,04$, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,002], $p=0,04$, NNH=na);
- zmniejszoną liczbę płytek krwi (OR=0,49 [95% CI: 0,25; 0,96], $p=0,04$, RD=-0,04 [95% CI: -0,07; -0,002], $p=0,04$, NNH=na).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia.

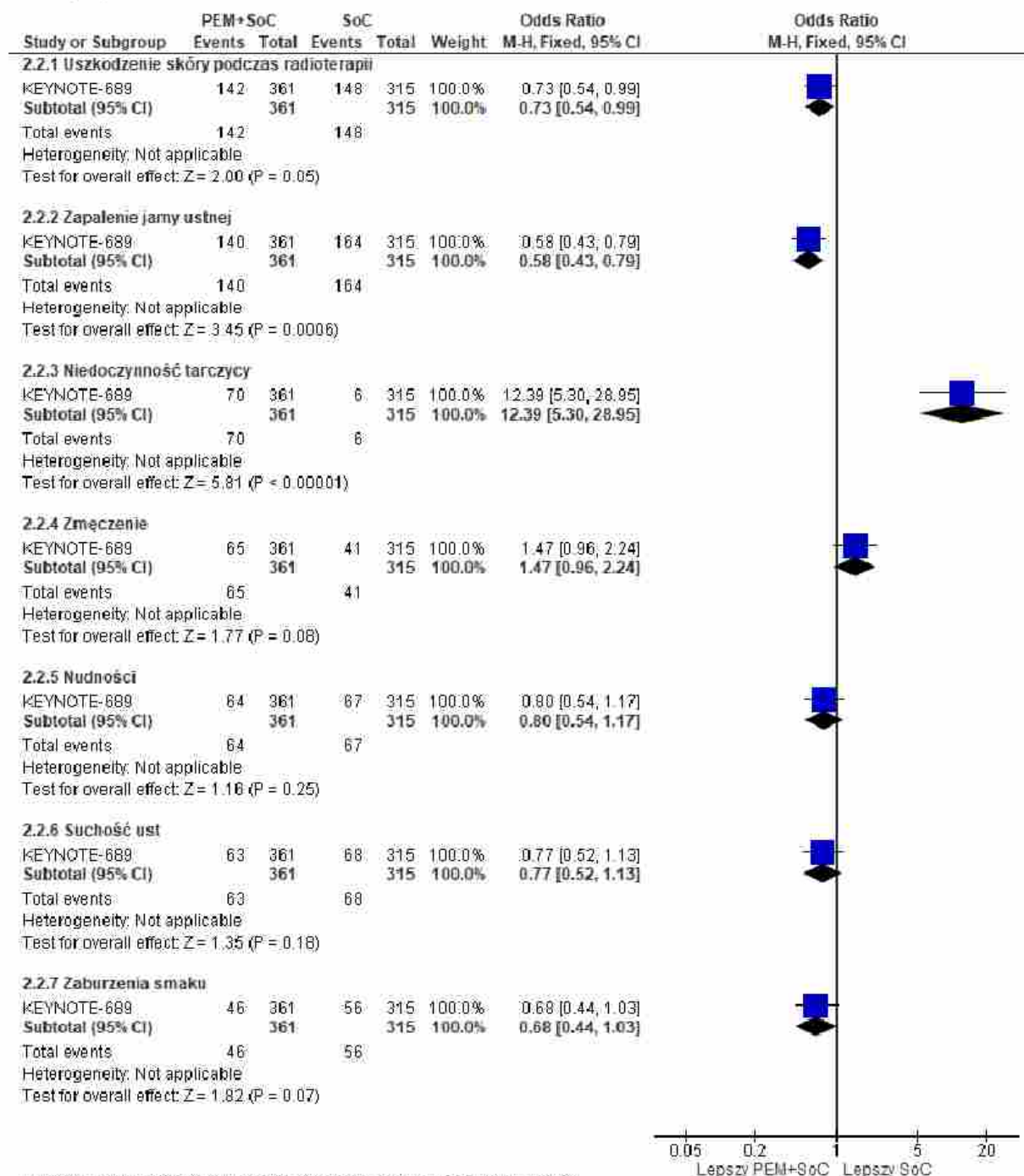
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.

Punkt końcowy	PEM+SoC N=361, n (%)	SoC N=315, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Uszkodzenie skóry podczas radioterapii	142 (39,3)	148 (47,0)	0,73 [0,54; 0,99]	0,05	-0,08 [-0,15; -0,002]	0,04	na
Zapalenie jamy ustnej	140 (38,8)	164 (52,1)	0,58 [0,43; 0,79]	0,0006	-0,13 [-0,21; -0,06]	0,0005	na
Niedoczynność tarczycy	70 (19,4)	6 (1,9)	12,39 [5,30; 28,95]	<0,00001	0,17 [0,13; 0,22]	<0,00001	5 [4; 7]
Zmęczenie	65 (18,0)	41 (13,0)	1,47 [0,96; 2,24]	ns	0,05 [-0,004; 0,10]	ns	na
Nudności	64 (17,7)	67 (21,3)	0,80 [0,54; 1,17]	ns	-0,04 [-0,10; 0,02]	ns	na
Suchość ust	63 (17,5)	68 (21,6)	0,77 [0,52; 1,13]	ns	-0,04 [-0,10; 0,02]	ns	na
Zaburzenia smaku	46 (12,7)	56 (17,8)	0,68 [0,44; 1,03]	ns	-0,05 [-0,10; 0,004]	ns	na
Zmniejszona liczba neutrofili	42 (11,6)	59 (18,7)	0,57 [0,37; 0,88]	0,01	-0,07 [-0,13; -0,02]	0,01	na
Zmniejszona liczba limfocytów	41 (11,4)	28 (8,9)	1,31 [0,79; 2,18]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns	na
Wymioty	39 (10,8)	25 (7,9)	1,40 [0,83; 2,38]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na
Spadek liczby białych krwinek	39 (10,8)	50 (15,9)	0,64 [0,41; 1,01]	ns	-0,05 [-0,10; 0,001]	ns	na
Dysfagia	37 (10,2)	49 (15,6)	0,62 [0,39; 0,98]	0,04	-0,05 [-0,10; -0,002]	0,04	na
Spadek masy ciała	35 (9,7)	34 (10,8)	0,89 [0,54; 1,46]	ns	-0,01 [-0,06; 0,03]	ns	na
Niedokrwistość	32 (8,9)	34 (10,8)	0,80 [0,48; 1,34]	ns	-0,02 [-0,06; 0,03]	ns	na
Zmniejszony apetyt	30 (8,3)	29 (9,2)	0,89 [0,52; 1,53]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Świąd	29 (8,0)	1 (0,3)	27,43 [3,71; 202,55]	0,001	0,08 [0,05; 0,11]	<0,00001	12 [9; 20]
Wysypka	29 (8,0)	0 (0)	55,98 [3,41; 920,11]	0,005	0,08 [0,05; 0,11]	<0,00001	12 [9; 19]
Nadczynność tarczycy	27 (7,5)	5 (1,6)	5,01 [1,91; 13,18]	0,001	0,06 [0,03; 0,09]	0,0001	16 [11; 35]
Podwyższony poziom ALAT	23 (6,4)	16 (5,1)	1,27 [0,66; 2,45]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
Biegunka	23 (6,4)	7 (2,2)	0,41 [0,05; 3,54]	ns	-0,08 [-0,34; 0,18]	ns	na
Kandydoza jamy ustnej	23 (6,4)	15 (4,8)	1,36 [0,70; 2,66]	ns	0,02 [-0,02; 0,05]	ns	na
Zapalenie skóry	21 (5,8)	15 (4,8)	1,24 [0,63; 2,44]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
Bolesne polykanie	21 (5,8)	25 (7,9)	0,72 [0,39; 1,31]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na

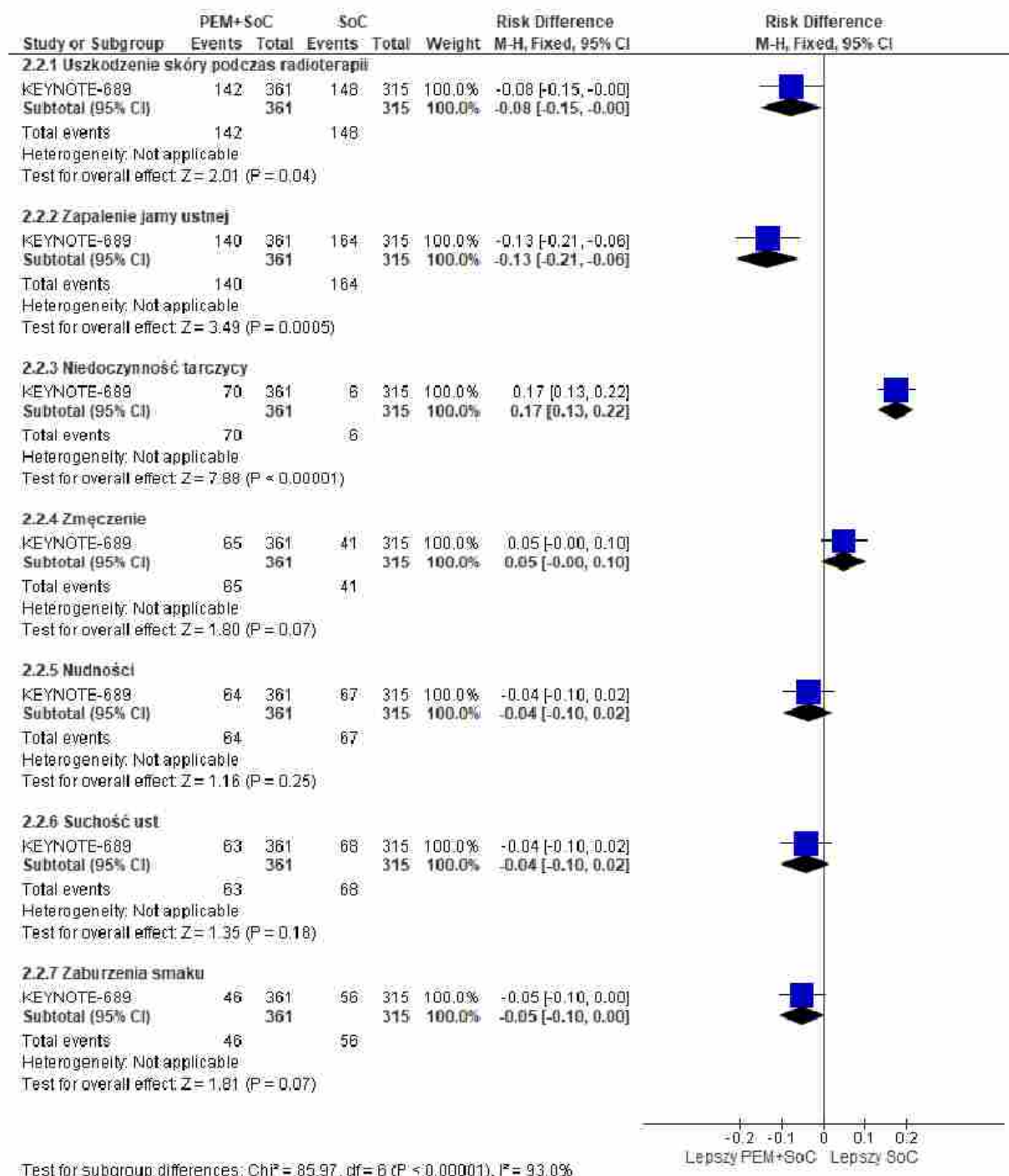
Punkt końcowy	PEM+SoC N=361, n (%)	SoC N=315, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Podwyższony poziom AspAT	20 (5,5)	8 (2,5)	2,25 [0,98; 5,18]	ns	0,03 [0,001; 0,06]	0,04	33 [16; 1428]
Oslabienie	19 (5,3)	19 (6,0)	0,87 [0,45; 1,67]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
Ból jamy ustnej	19 (5,3)	17 (5,4)	0,97 [0,50; 1,91]	ns	-0,00 [-0,04; 0,03]	ns	na
Zapalenie płuc	19 (5,3)	0 (0,0)	35,93 [2,16; 597,49]	0,01	0,05 [0,03; 0,08]	<0,0001	19 [13; 34]
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	16 (4,4)	16 (5,1)	0,87 [0,43; 1,76]	ns	-0,01 [-0,04; 0,03]	ns	na
Zapalenie gardła	15 (4,2)	19 (6,0)	0,68 [0,34; 1,35]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Zmniejszona liczba płytek krwi	14 (3,9)	24 (7,6)	0,49 [0,25; 0,96]	0,04	-0,04 [-0,07; -0,002]	0,04	na

ALAT - aminotransferaza alaninowa; AspAT - aminotransferaza asparaginianowa.

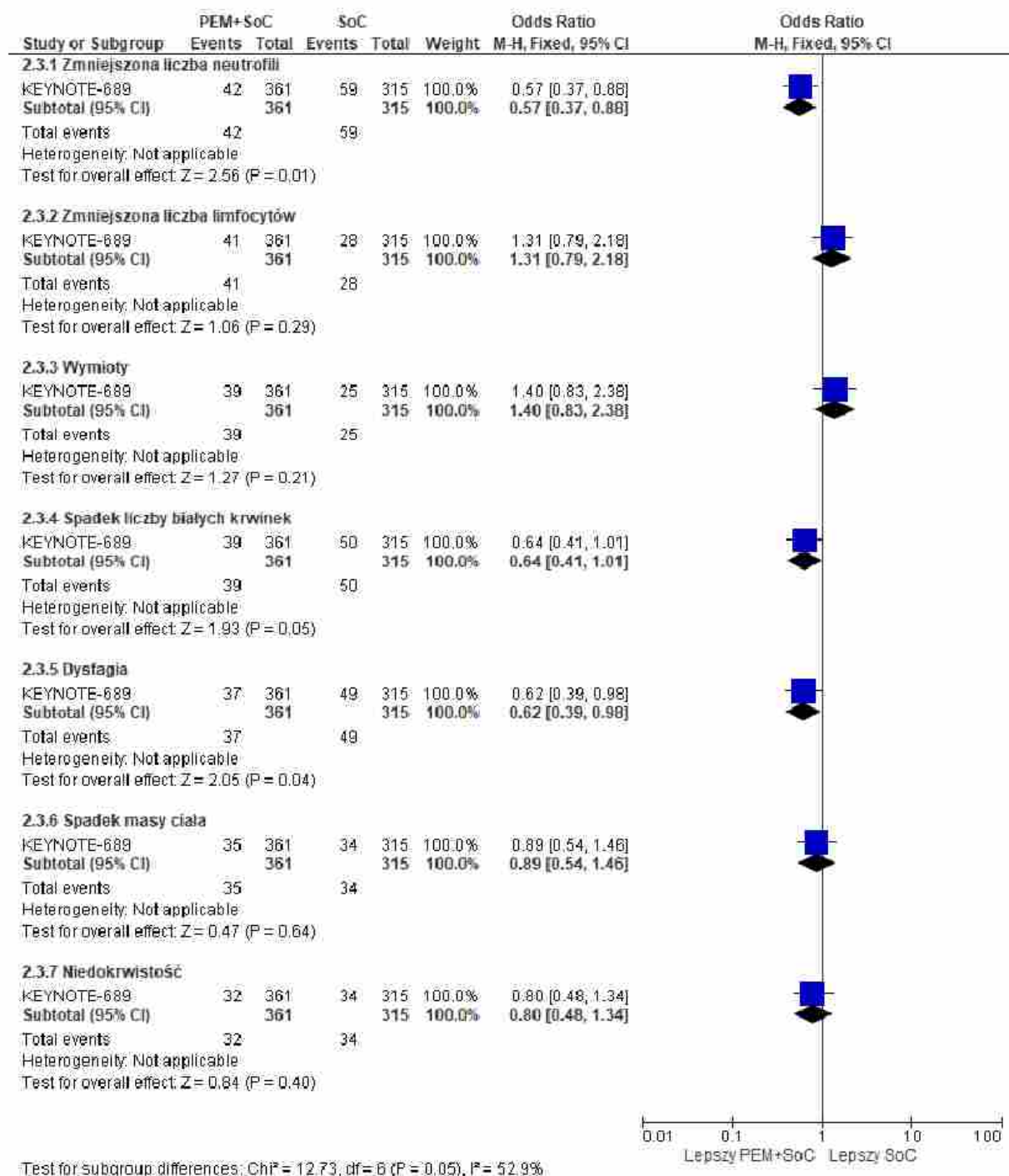
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 1 (OR).



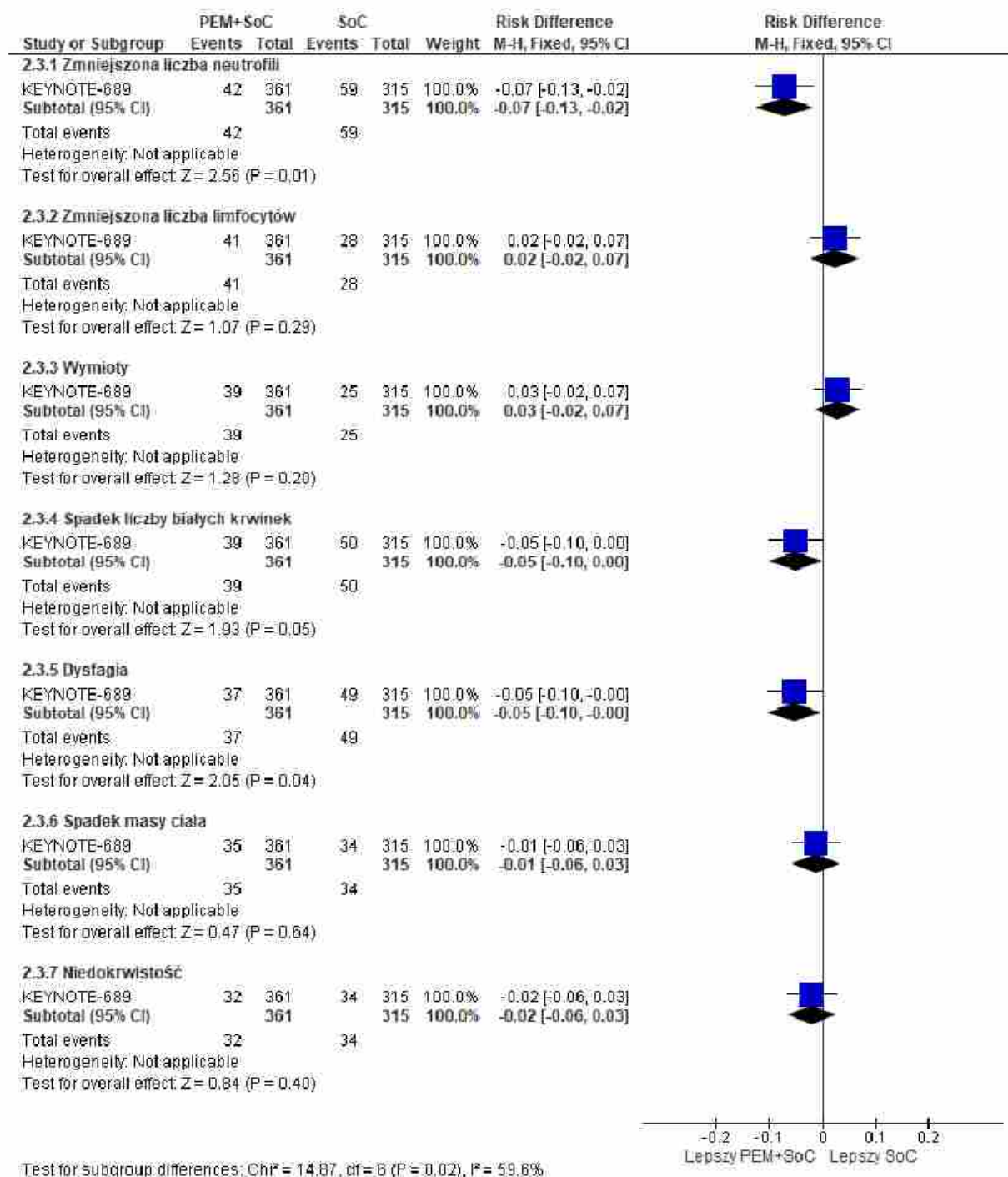
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 1 (RD).



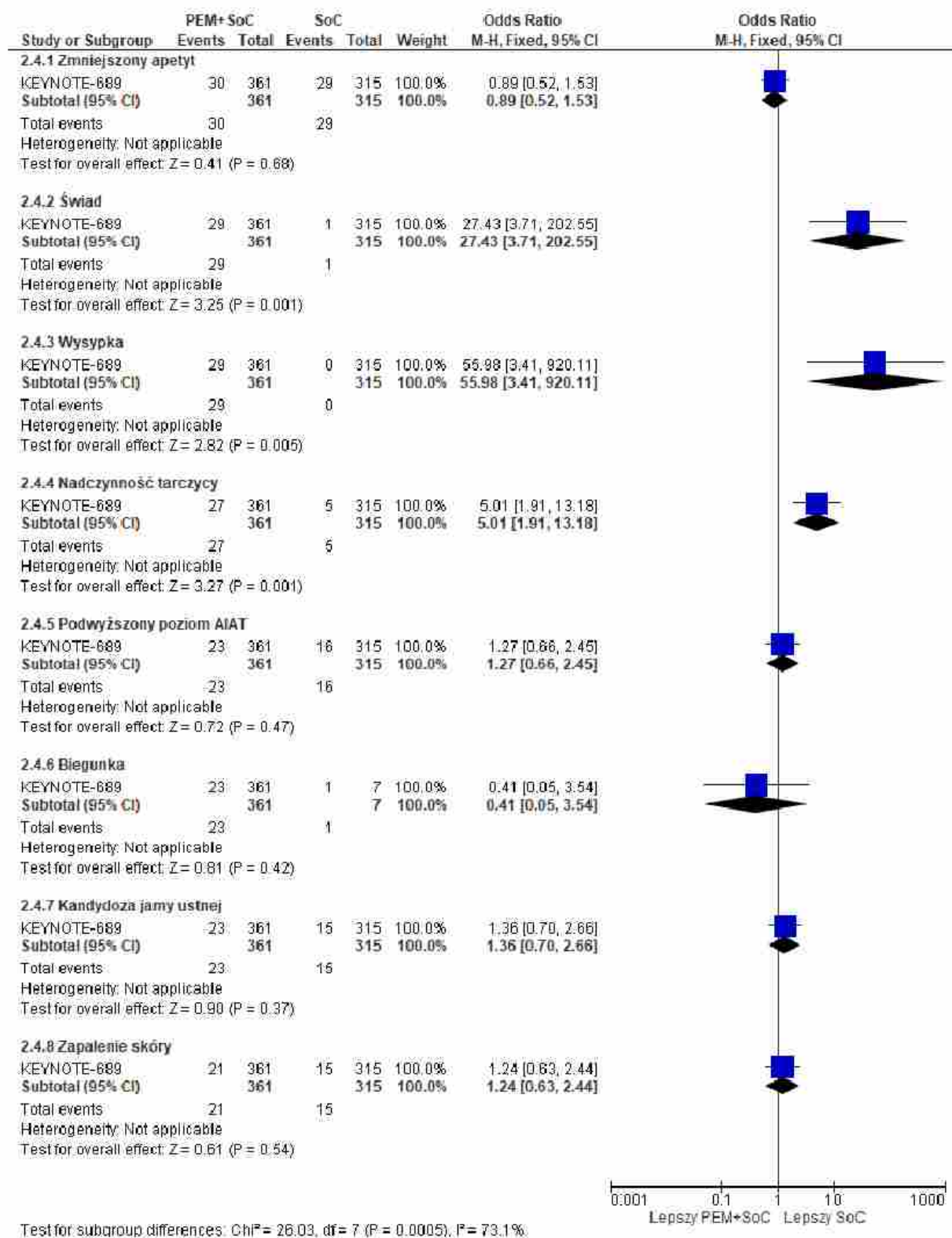
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 2 (OR).



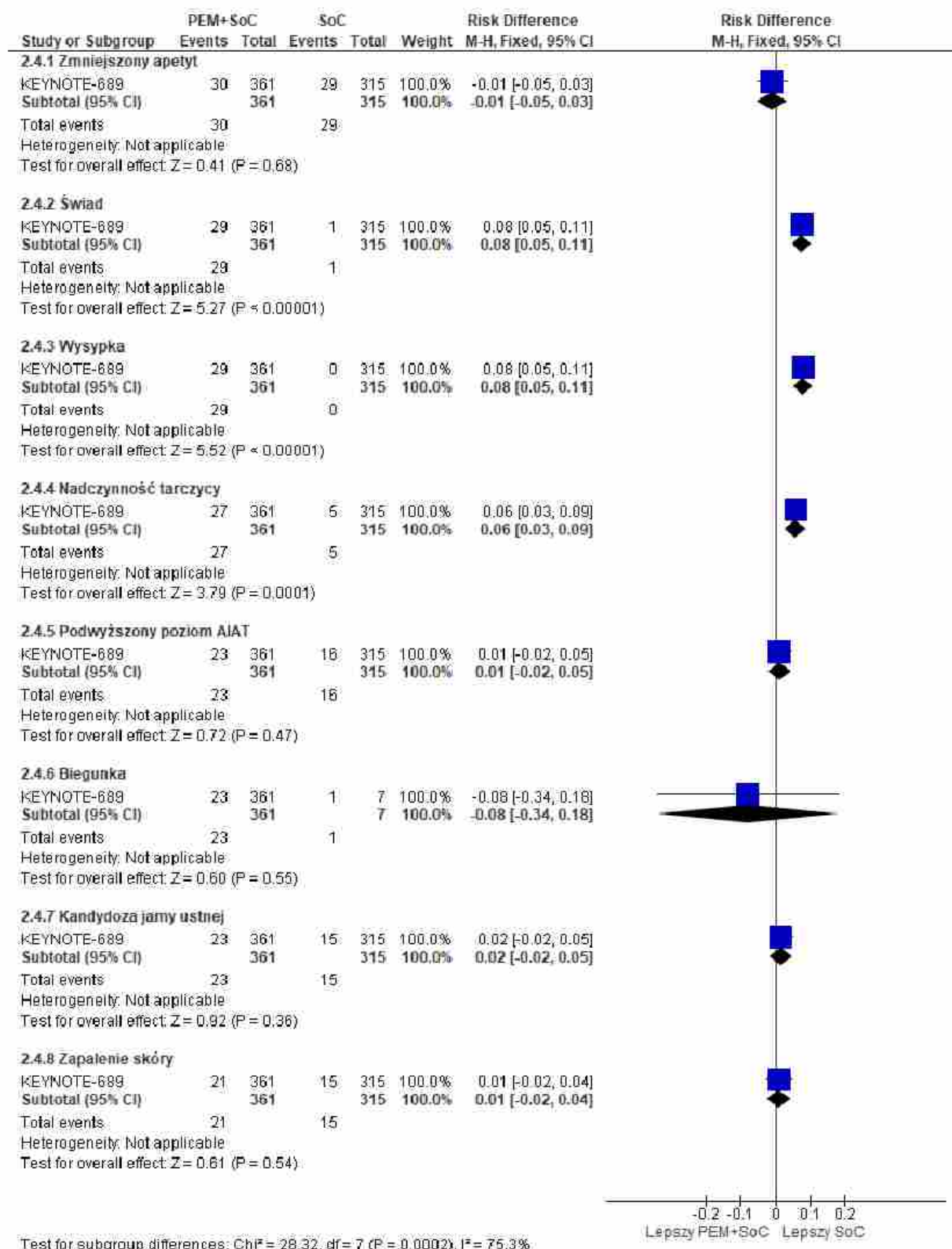
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 2 (RD).



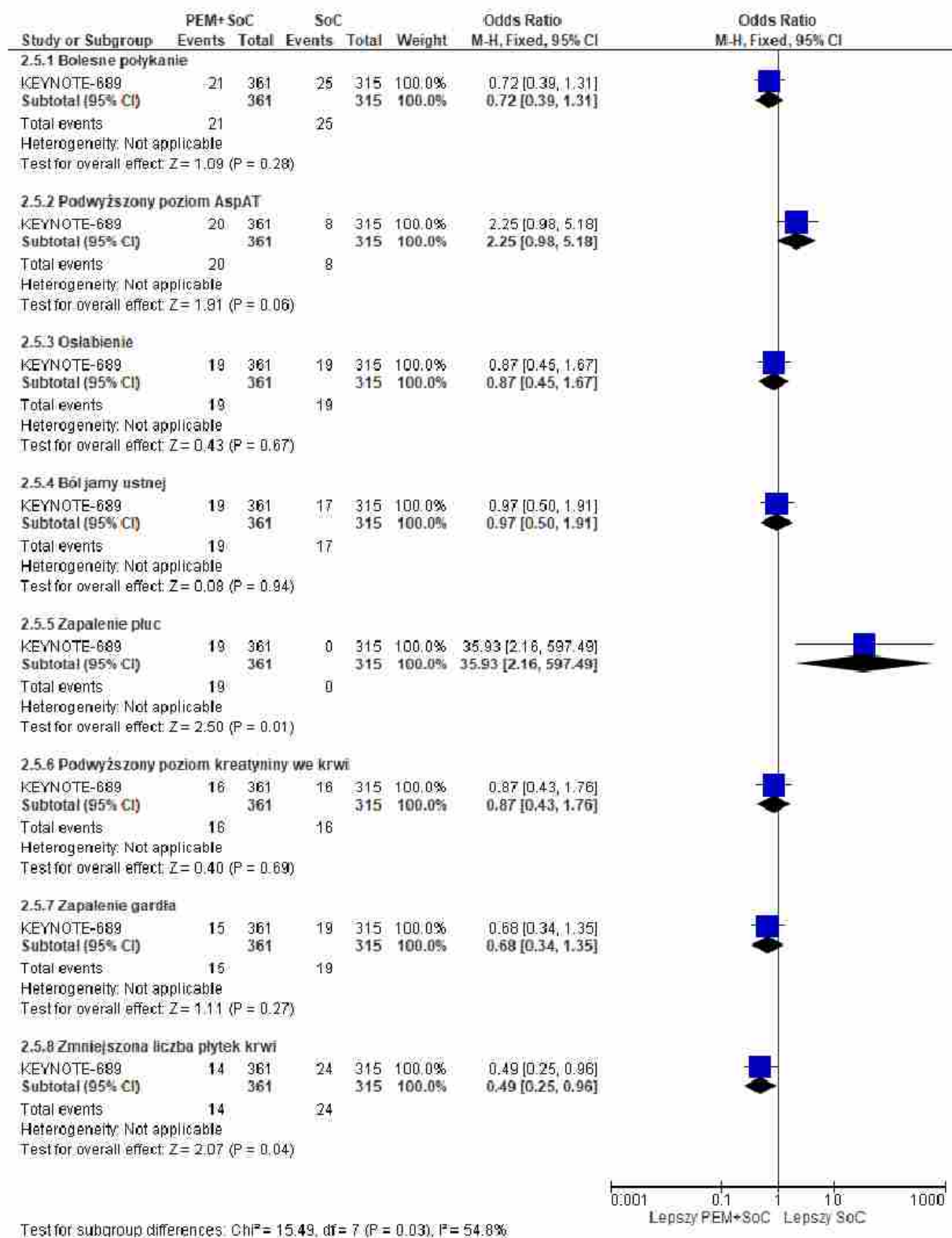
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 3 (OR).



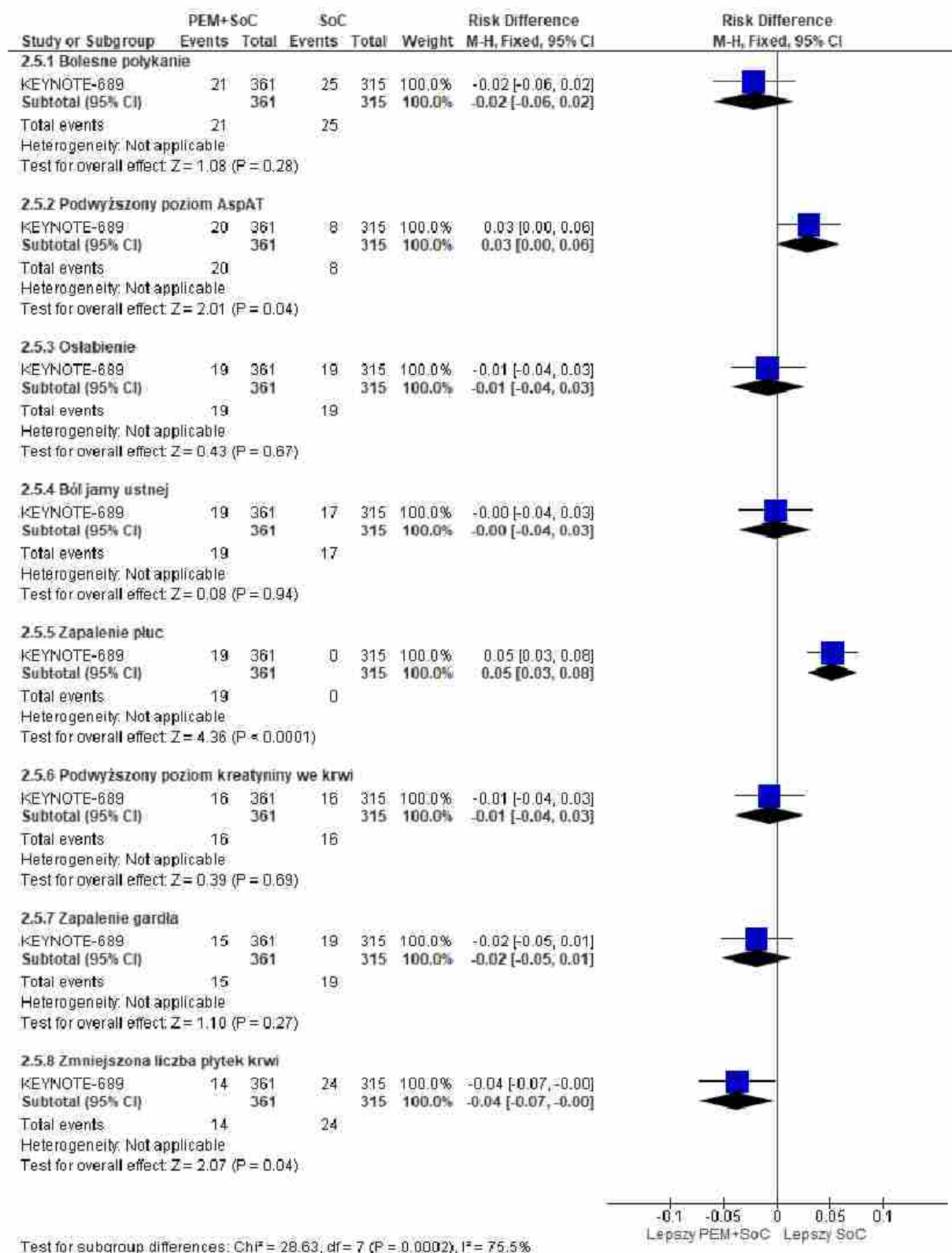
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 3 (RD).



Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 4 (OR).



Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 4 (RD).



6.3 Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 stopnia

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano:

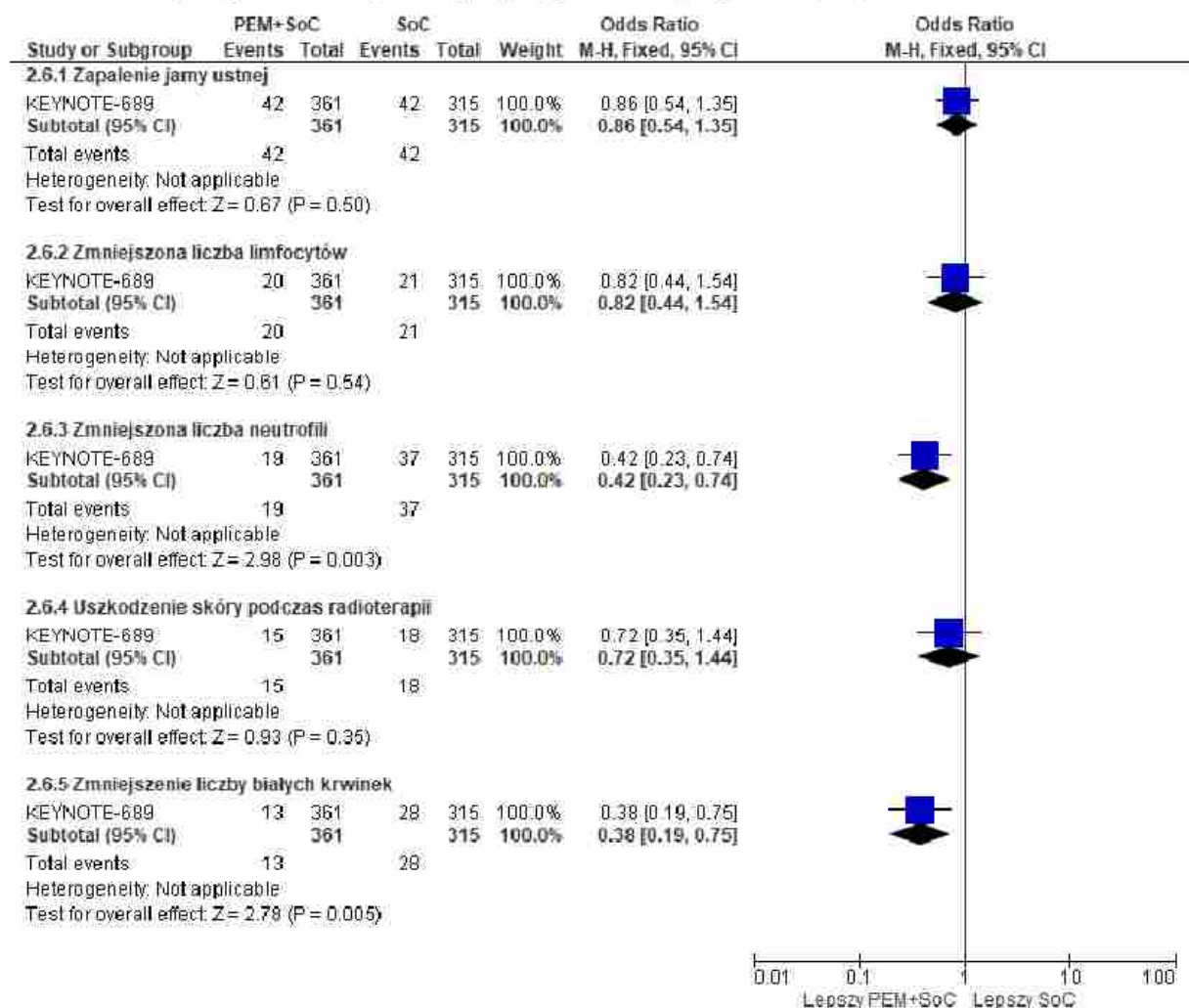
- zmniejszenie liczby neutrofili (OR=0,42 [95% CI: 0,23; 0,74], $p=0,003$, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,02], $p=0,003$, NNH=na);
- zmniejszenie liczby białych krwinek (OR=0,38 [95% CI: 0,19; 0,75], $p=0,005$, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,02], $p=0,005$, NNH=na).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ≥ 3 stopnia.

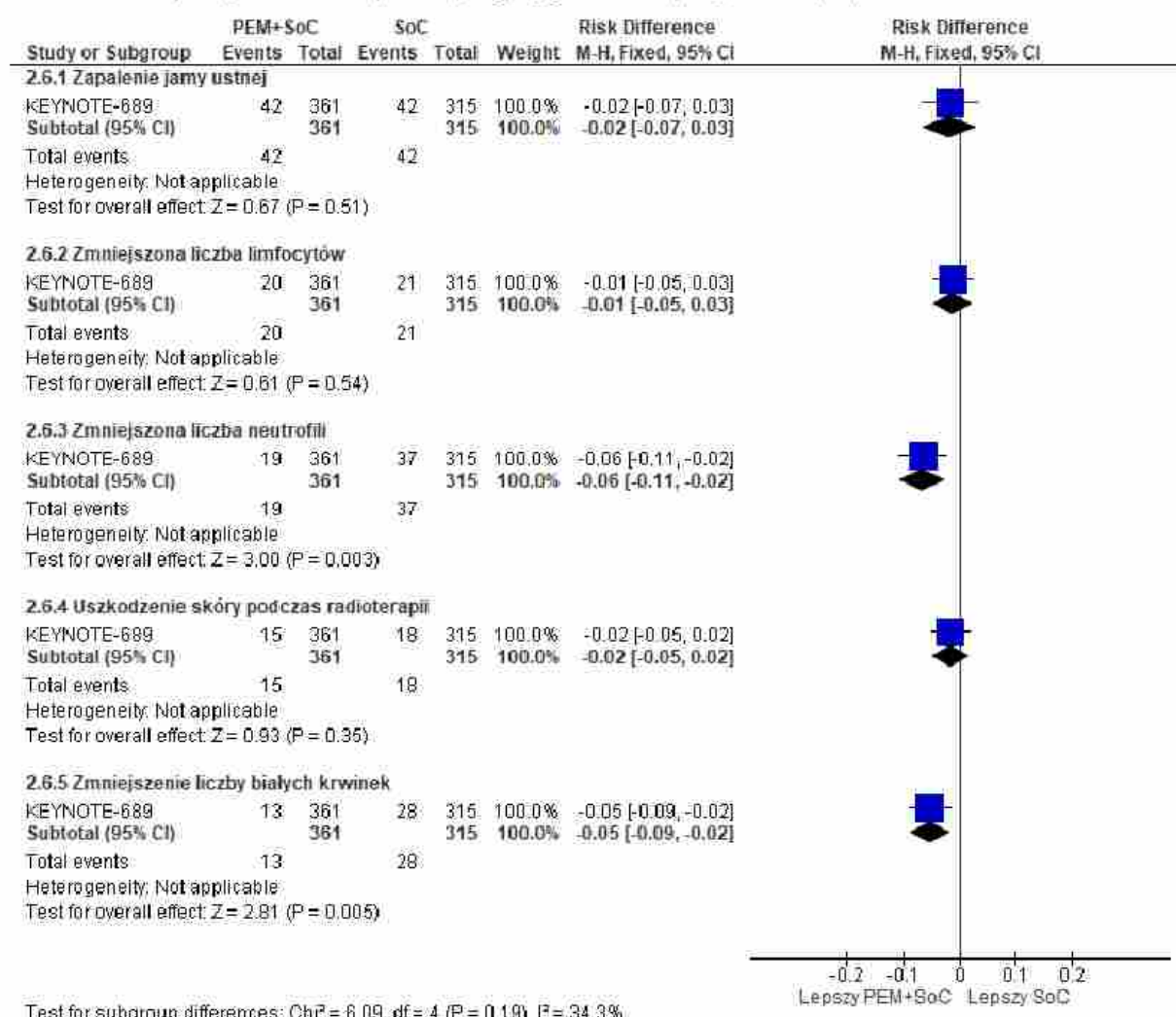
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.

Punkt końcowy	PEM+SoC N=361, n (%)	SoC N=315, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zapalenie jamy ustnej	42 (11,6)	42 (13,3)	0,86 [0,54; 1,35]	ns	-0,02 [-0,07; 0,03]	ns	na
Zmniejszona liczba limfocytów	20 (5,5)	21 (6,7)	0,82 [0,44; 1,54]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Zmniejszenie liczby neutrofili	19 (5,3)	37 (11,7)	0,42 [0,23; 0,74]	0,003	-0,06 [-0,11; -0,02]	0,003	na
Uszkodzenie skóry podczas radioterapii	15 (4,2)	18 (5,7)	0,72 [0,35; 1,44]	ns	-0,02 [-0,05; 0,02]	ns	na
Spadek liczby białych krwinek	13 (3,6)	28 (8,9)	0,38 [0,19; 0,75]	0,005	-0,05 [-0,09; -0,02]	0,005	na

Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (OR).



Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (RD).



6.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego

Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących w fazie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano:

- zaburzenia endokrynologiczne (OR=8,22 [95% CI: 4,35; 15,53], $p<0,00001$, RD=0,23 [95% CI: 0,17; 0,29], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=4 [95% CI: 3; 5]);
- infekcje i zarażenia pasożytnicze (OR=1,62 [95% CI: 1,04; 2,53], $p=0,03$, RD=0,07 [95% CI: 0,01; 0,13], $p=0,03$, NNH_{38,3 mies.}=14 [95% CI: 7; 177]);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (OR=2,39 [95% CI: 1,58; 3,60], $p<0,0001$, RD=0,15 [95% CI: 0,08; 0,22], $p<0,0001$, NNH_{38,3 mies.}=6 [95% CI: 4; 12]);
- zaburzenia naczyniowe (OR=4,46 [95% CI: 1,48; 13,44], $p=0,008$, RD=0,05 [95% CI: 0,02; 0,08], $p=0,004$, NNH_{38,3 mies.}=21 [95% CI: 12; 64]).

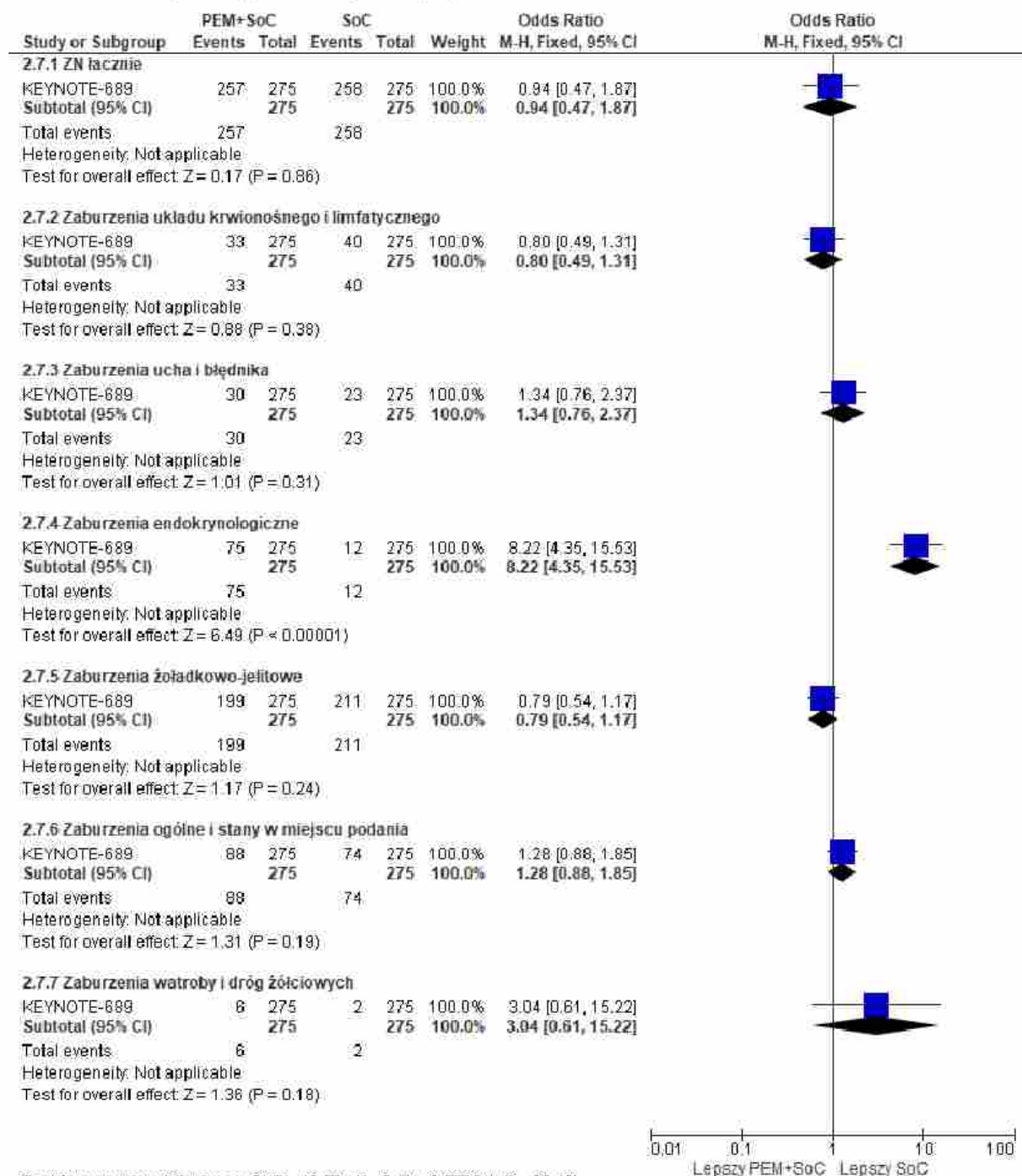
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem występujących w fazie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA.

Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA.

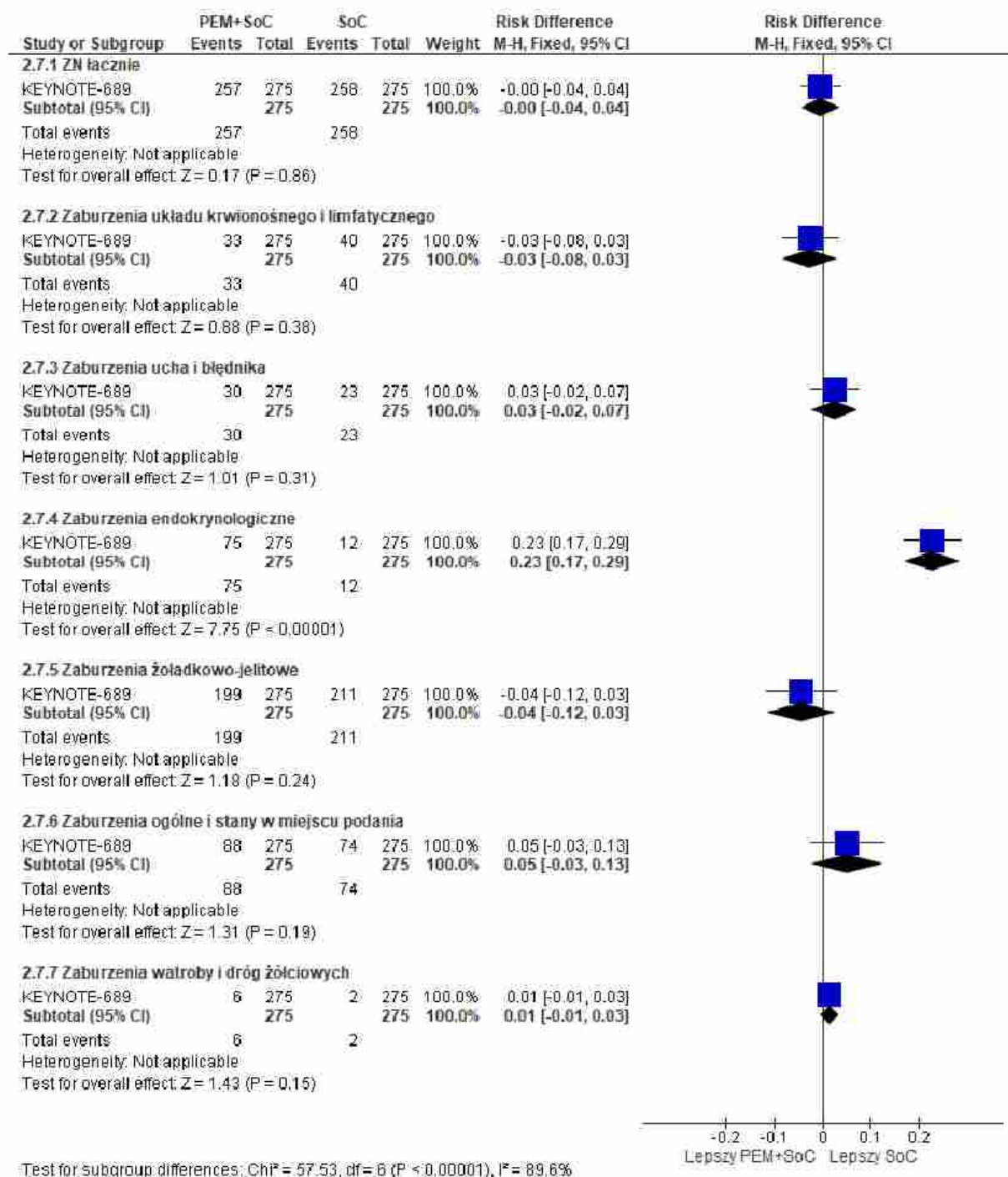
Punkt końcowy	PEM+SoC N=275, n (%)	SoC N=275, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	257 (93,5)	258 (93,8)	0,94 [0,47; 1,87]	ns	-0,004 [-0,04; 0,04]	ns	na
- zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	33 (12,0)	40 (14,5)	0,80 [0,49; 1,31]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na
- zaburzenia ucha i błędnika	30 (10,9)	23 (8,4)	1,34 [0,76; 2,37]	ns	0,03 [-0,02; 0,07]	ns	na
- zaburzenia endokrynologiczne	75 (27,3)	12 (4,4)	8,22 [4,35; 15,53]	<0,00001	0,23 [0,17; 0,29]	<0,00001	4 [3; 5]
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe	199 (72,4)	211 (76,7)	0,79 [0,54; 1,17]	ns	-0,04 [-0,12; 0,03]	ns	na
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	88 (32,0)	74 (26,9)	1,28 [0,88; 1,85]	ns	0,05 [-0,03; 0,13]	ns	na
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6 (2,2)	2 (0,7)	3,04 [0,61; 15,22]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
- infekcje i zarażenia pasożytnicze	58 (21,1)	39 (14,2)	1,62 [1,04; 2,53]	0,03	0,07 [0,01; 0,13]	0,03	14 [7; 177]
- urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą	150 (54,5)	162 (58,9)	0,84 [0,60; 1,17]	ns	-0,04 [-0,13; 0,04]	ns	na
- nieprawidłowe wyniki badań	122 (44,4)	122 (44,4)	1,00 [0,71; 1,40]	ns	0,00 [-0,08; 0,08]	ns	na
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania	62 (22,5)	70 (25,5)	0,85 [0,58; 1,26]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	27 (9,8)	19 (6,9)	1,47 [0,80; 2,71]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
- zaburzenia układu nerwowego	64 (23,3)	71 (25,8)	0,87 [0,59; 1,29]	ns	-0,03 [-0,10; 0,05]	ns	na
- zaburzenia czynności nerek i układu moczowego	14 (5,1)	21 (7,6)	0,65 [0,32; 1,30]	ns	-0,03 [-0,07; 0,02]	ns	na
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	65 (23,6)	57 (20,7)	1,18 [0,79; 1,77]	ns	0,03 [-0,04; 0,10]	ns	na
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	86 (31,3)	44 (16,0)	2,39 [1,58; 3,60]	<0,0001	0,15 [0,08; 0,22]	<0,0001	6 [4; 12]

Punkt końcowy	PEM+SoC N=275, n (%)	SoC N=275, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
- zaburzenia naczyniowe	17 (6,2)	4 (1,5)	4,46 [1,48; 13,44]	0,008	0,05 [0,02; 0,08]	0,004	21 [12; 64]

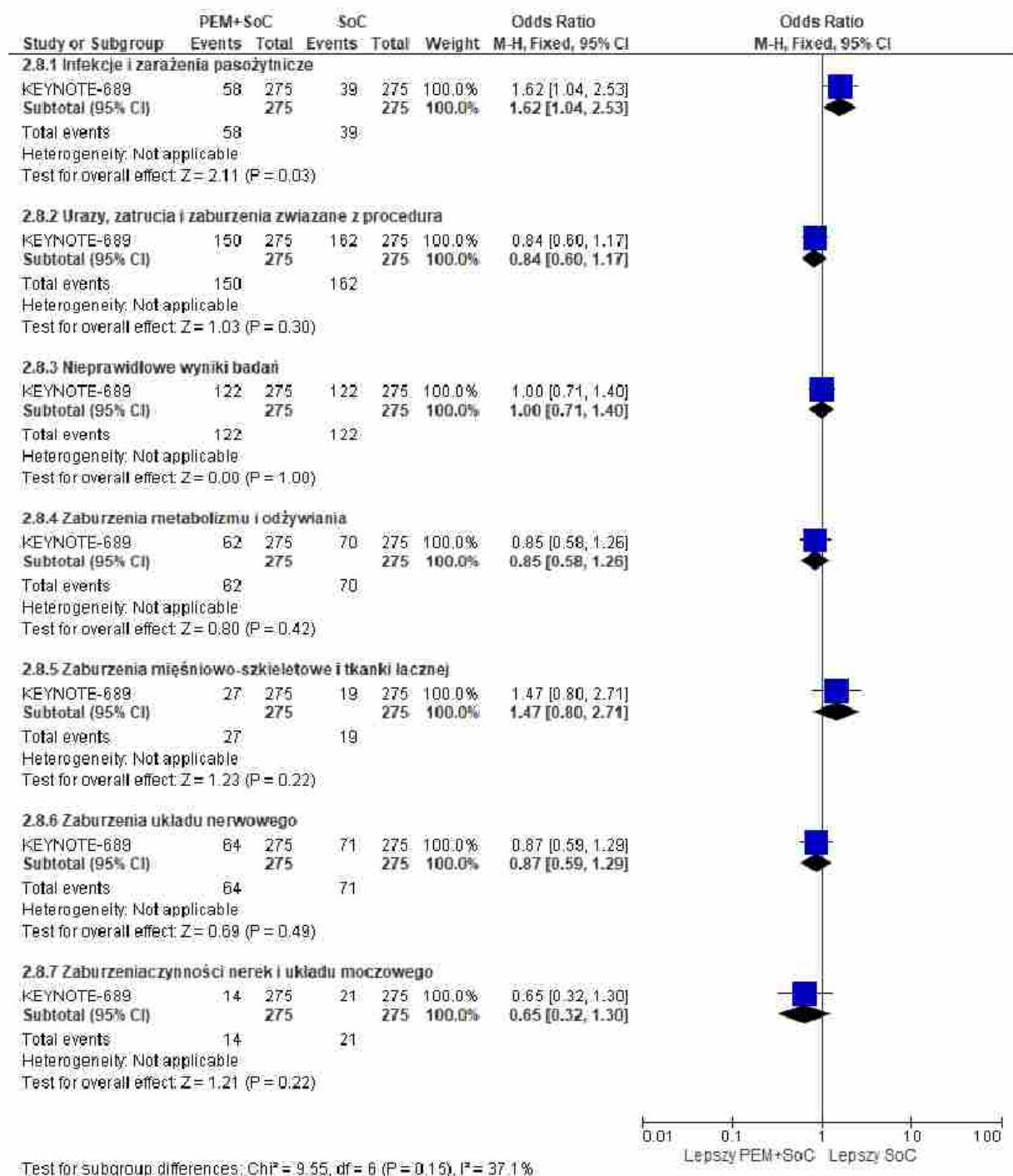
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 1 (OR).



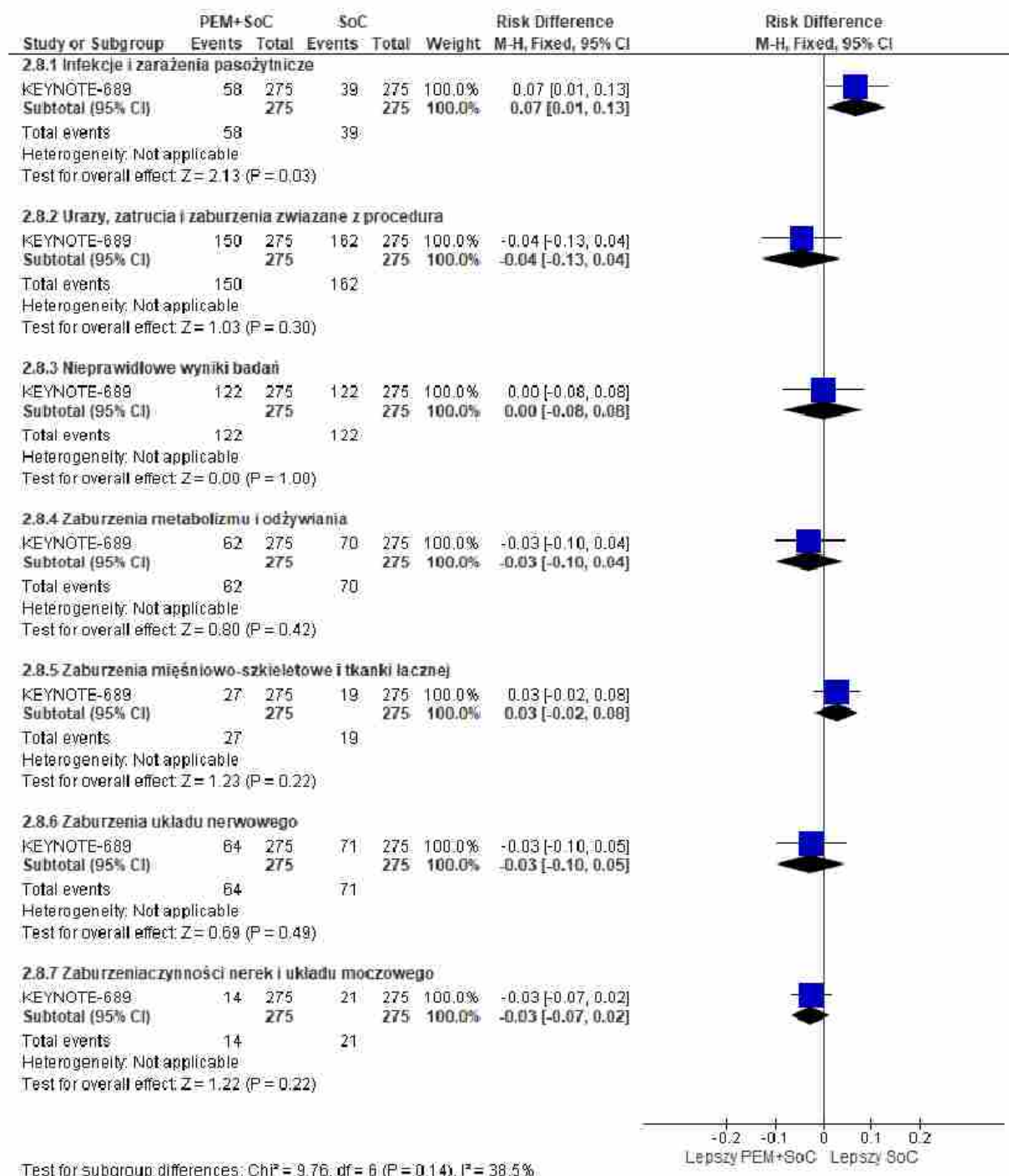
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 1 (RD).



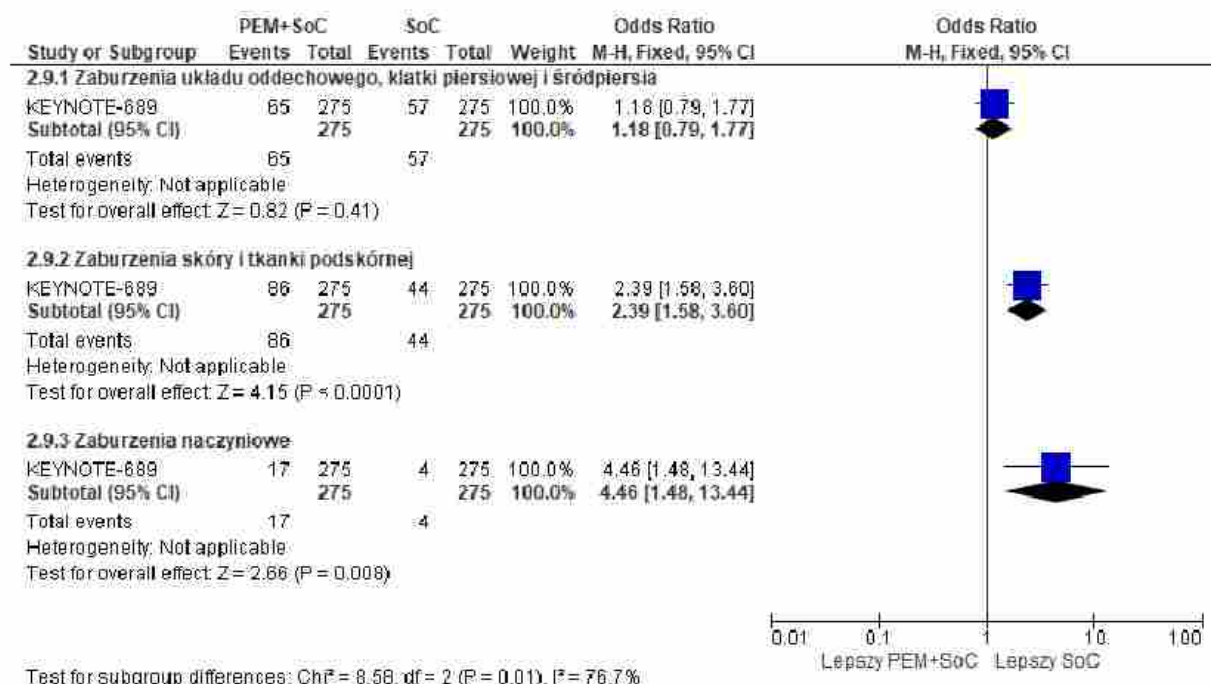
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 2 (OR).



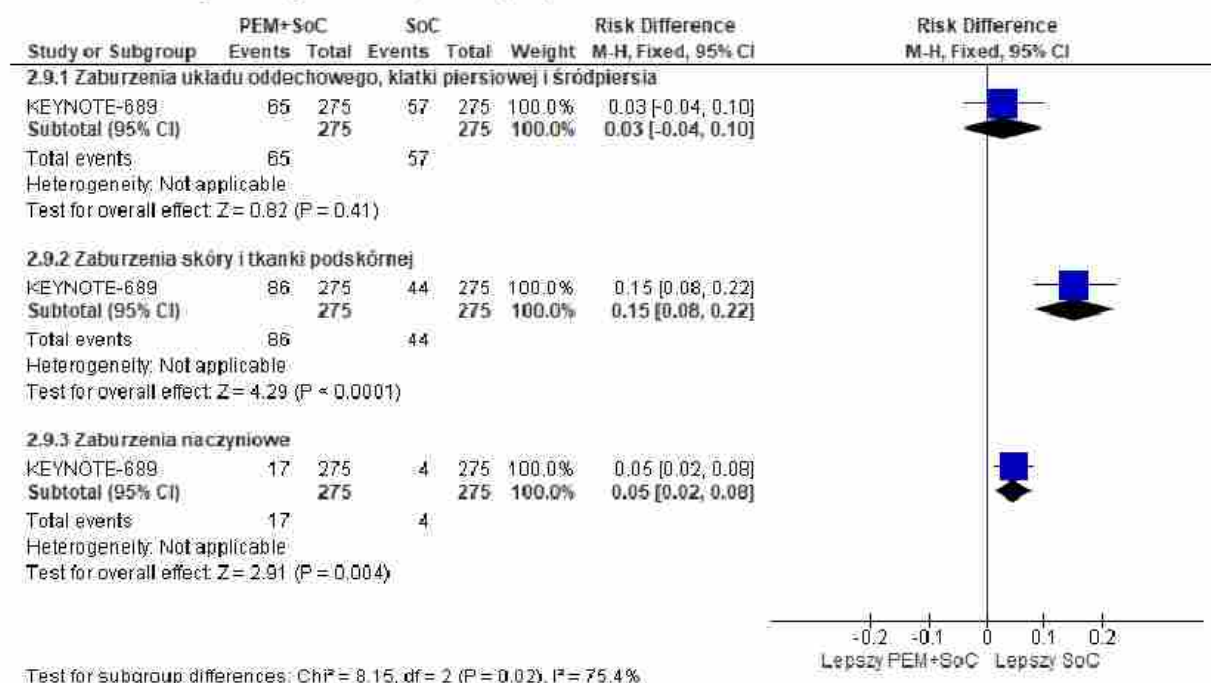
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 2 (RD).



Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 3 (OR).



Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 3 (RD).



6.5 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w

porównaniu do SoC (OR=1,69 [95% CI: 1,24; 2,30], $p=0,0009$, RD=0,13 [95% CI: 0,05; 0,20], $p=0,0007$, NNH_{38,3 mies.}=7 [95% CI: 4; 18]).

Spośród ciężkich zdarzeń niepożądanych z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano:

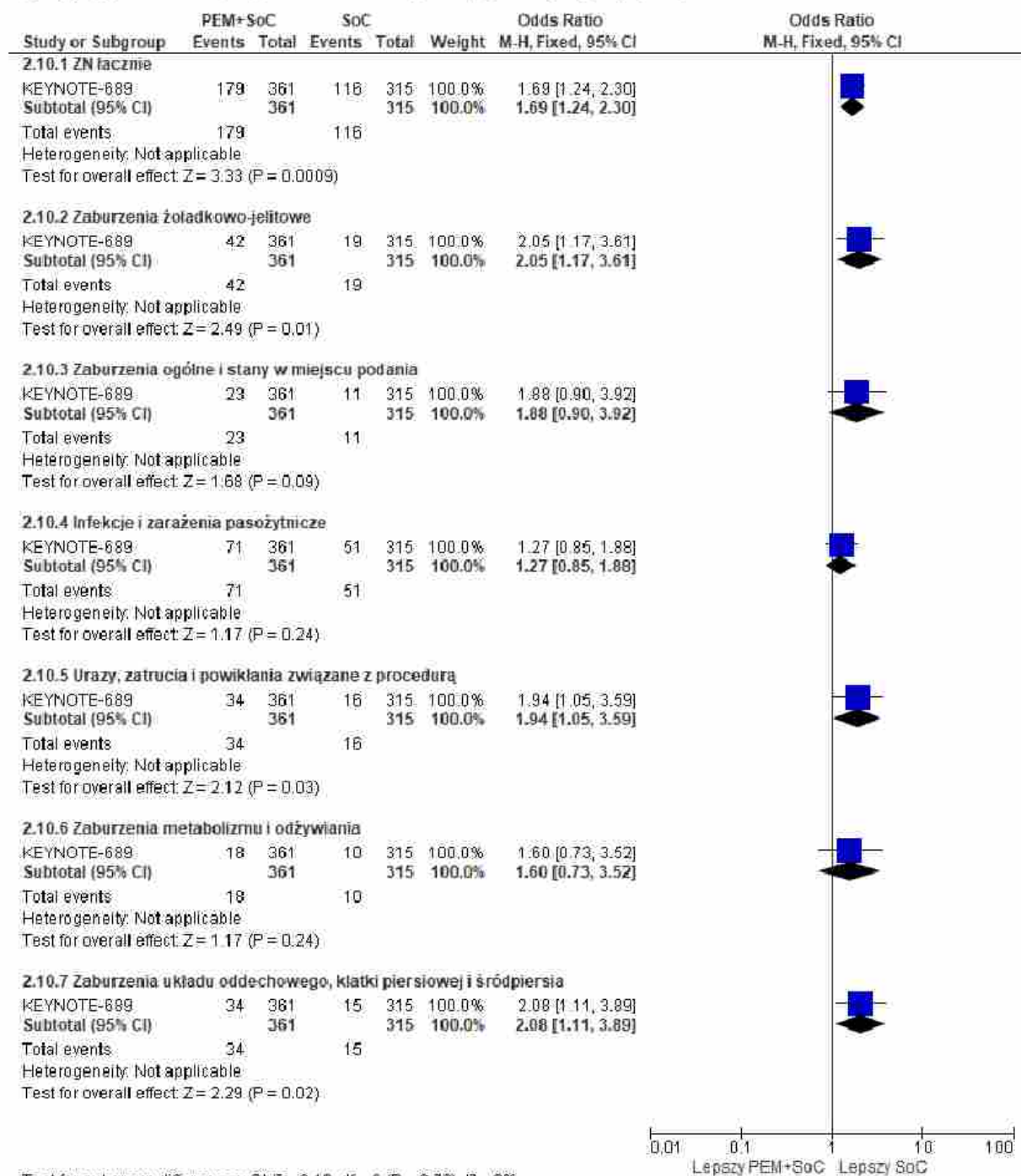
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR=2,05 [95% CI: 1,17; 3,61], $p=0,01$, RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,10], $p=0,009$, NNH_{38,3 mies.}=17 [95% CI: 10; 72]);
- urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą (OR=1,94 [95% CI: 1,05; 3,59], $p=0,03$, RD=0,04 [95% CI: 0,005; 0,08], $p=0,03$, NNH_{38,3 mies.}=23 [95% CI: 12; 212]);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (OR=2,08 [95% CI: 1,11; 3,89], $p=0,02$, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,08], $p=0,02$, NNH_{38,3 mies.}=21 [95% CI: 11; 119]).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, infekcje i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia metabolizmu i odżywiania występowały z porównywalną częstością w obu grupach.

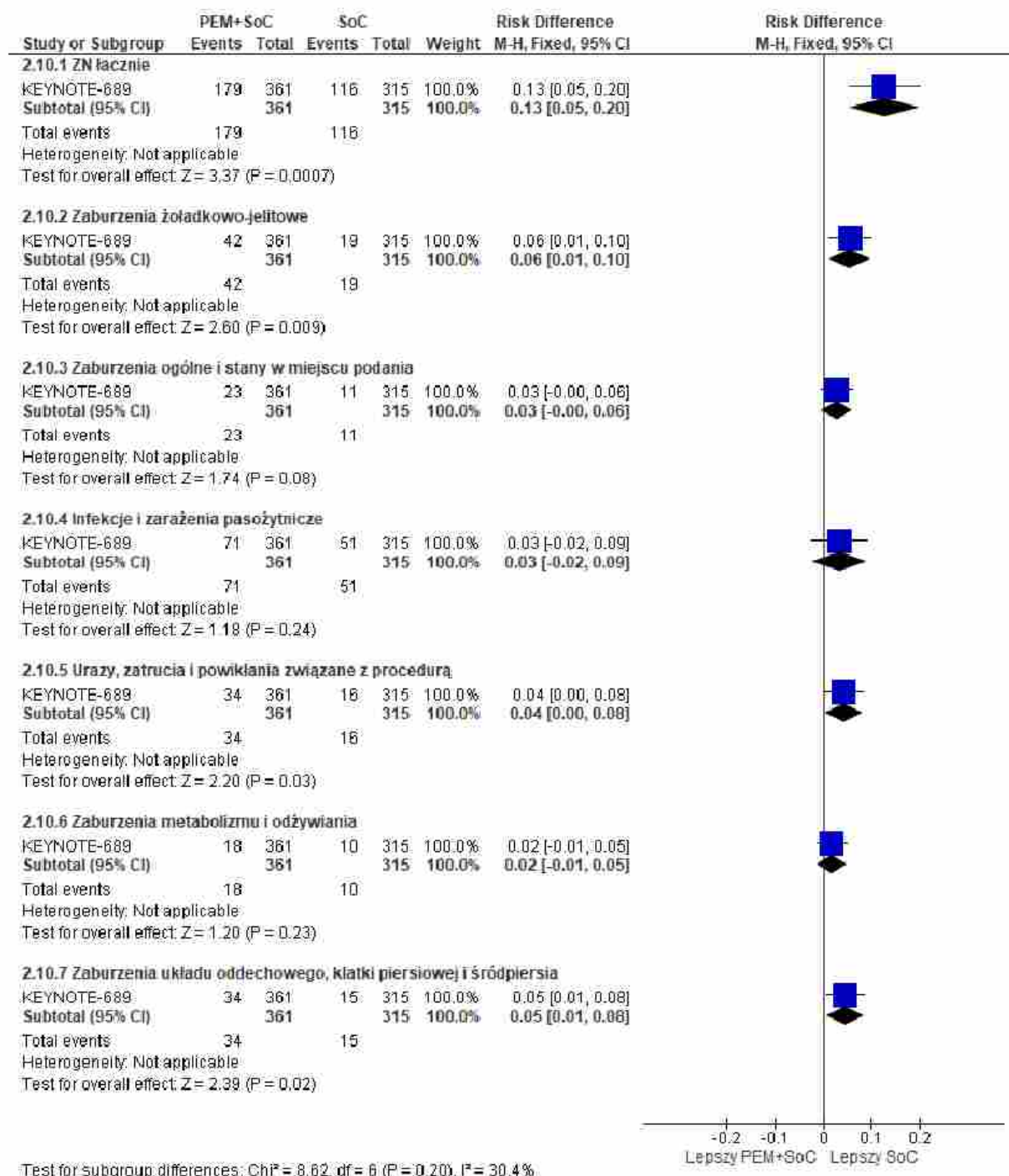
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup.

Punkt końcowy	PEM+SoC N=361, n (%)	SoC N=315, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN łącznie	179 (49,6)	116 (36,8)	1,69 [1,24; 2,30]	0,0009	0,13 [0,05; 0,20]	0,0007	7 [4; 18]
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe	42 (11,6)	19 (6,0)	2,05 [1,17; 3,61]	0,01	0,06 [0,01; 0,10]	0,009	17 [10; 72]
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	23 (6,4)	11 (3,5)	1,88 [0,90; 3,92]	ns	0,03 [-0,004; 0,06]	ns	na
- infekcje i zarażenia pasożytnicze	71 (19,7)	51 (16,2)	1,27 [0,85; 1,88]	ns	0,03 [-0,02; 0,09]	ns	na
- urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą	34 (9,4)	16 (5,1)	1,94 [1,05; 3,59]	0,03	0,04 [0,005; 0,08]	0,03	23 [12; 212]
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania	18 (5,0)	10 (3,2)	1,60 [0,73; 3,52]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	34 (9,4)	15 (4,8)	2,08 [1,11; 3,89]	0,02	0,05 [0,01; 0,08]	0,02	21 [11; 119]

Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup (OR).



Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup (RD).



6.6 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją

ZN o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=17,34 [95% CI: 4,14; 72,61], $p < 0,0001$, RD=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13], $p < 0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=10 [95% CI: 7; 16]), w tym zapalenie płuc u 6 pacjentów, z czego jedno zdarzenie było stopnia 5.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC:

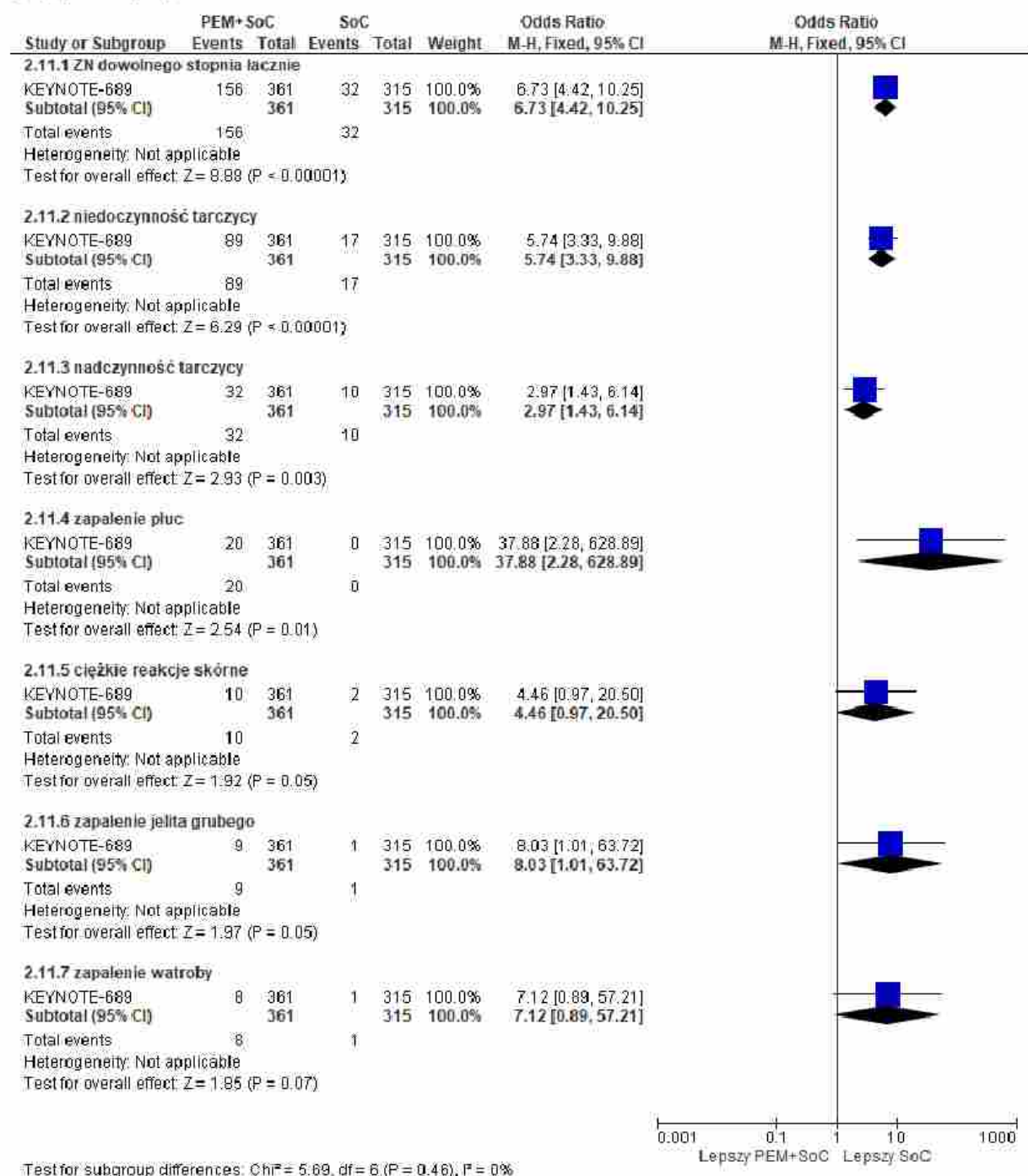
- dowolnego stopnia (OR=6,73 [95% CI: 4,42; 10,25], $p<0,00001$, RD=0,33 [95% CI: 0,27; 0,39], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=3 [95% CI: 2; 3]):
 - niedoczynność tarczycy (OR=5,74 [95% CI: 3,33; 9,88], $p<0,00001$, RD=0,19 [95% CI: 0,14; 0,24], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=5 [95% CI: 4; 7];
 - nadczynność tarczycy (OR=2,97 [95% CI: 1,43; 6,14], $p=0,003$, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,09], $p=0,002$, NNH_{38,3 mies.}=17 [95% CI: 10; 45]);
 - zapalenie płuc (OR=37,88 [95% CI: 2,28; 628,89], $p=0,01$, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,08], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=18 [95% CI: 12; 32]);
 - zapalenie jelita grubego (OR=8,03 [95% CI: 1,01; 63,72], $p=0,05$, RD=0,02 [95% CI: 0,005; 0,04], $p=0,01$, NNH_{38,3 mies.}=45 [95% CI: 25; 221]);
- ≥ 3 stopnia (OR=17,34 [95% CI: 4,14; 72,61], $p<0,0001$, RD=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=10 [95% CI: 7; 16]).

Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania ciężkich reakcji skórnych, zapalenia wątroby, niewydolności nadnerczy i zapalenia trzustki w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

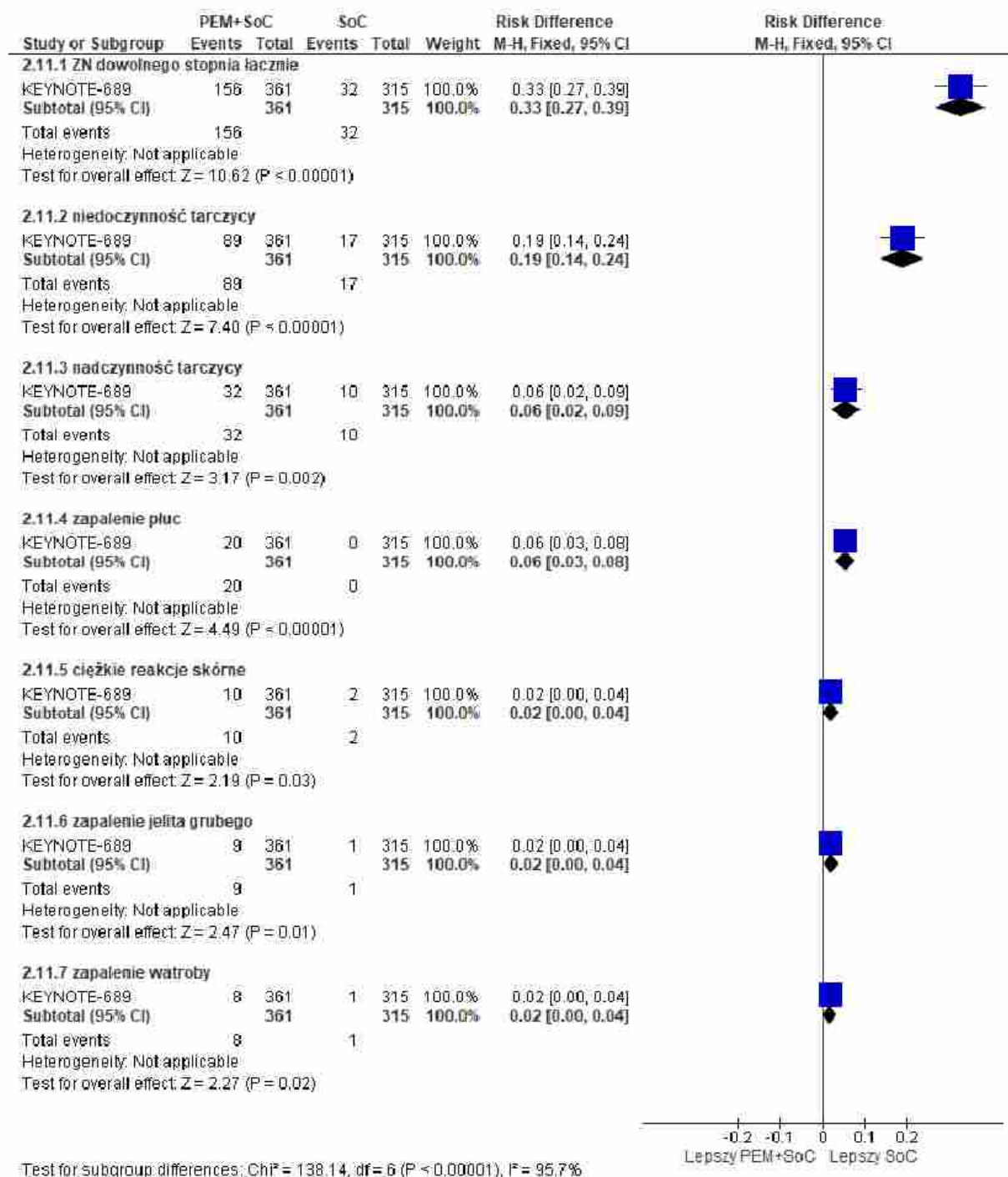
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup.

Punkt końcowy	PEM+SoC N=361, n (%)	SoC N=315, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia	156 (43,2)	32 (10,2)	6,73 [4,42; 10,25]	<0,00001	0,33 [0,27; 0,39]	<0,00001	3 [2; 3]
- niedoczynność tarczycy	89 (24,7)	17 (5,4)	5,74 [3,33; 9,88]	<0,00001	0,19 [0,14; 0,24]	<0,00001	5 [4; 7]
- nadczynność tarczycy	32 (8,9)	10 (3,2)	2,97 [1,43; 6,14]	0,003	0,06 [0,02; 0,09]	0,002	17 [10; 45]
- zapalenie płuc	20 (5,5)	0 (0,0)	37,88 [2,28; 628,89]	0,01	0,06 [0,03; 0,08]	<0,00001	18 [12; 32]
- ciężkie reakcje skórne	10 (2,8)	2 (0,6)	4,46 [0,97; 20,50]	ns	0,02 [0,002; 0,04]	0,03	46 [24; 437]
- zapalenie jelita grubego	9 (2,5)	1 (0,3)	8,03 [1,01; 63,72]	0,05	0,02 [0,005; 0,04]	0,01	45 [25; 221]
- zapalenie wątroby	8 (2,2)	1 (0,3)	7,12 [0,89; 57,21]	ns	0,02 [0,003; 0,04]	0,02	52 [28; 387]
- niewydolność nadnerczy	7 (1,9)	0 (0,0)	13,35 [0,76; 234,68]	ns	0,02 [0,004; 0,03]	0,01	51 [28; 245]
- zapalenie żołądka	5 (1,4)	1 (0,3)	4,41 [0,51; 37,95]	ns	0,01 [-0,003; 0,02]	ns	na
- zapalenie trzustki	5 (1,4)	0 (0,0)	9,73 [0,54; 176,75]	ns	0,01 [0,001; 0,03]	0,04	72 [36; 1964]
ZN o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia łącznie	36 (10,0)	2 (0,6)	17,34 [4,14; 72,61]	<0,0001	0,09 [0,06; 0,13]	<0,00001	10 [7; 16]

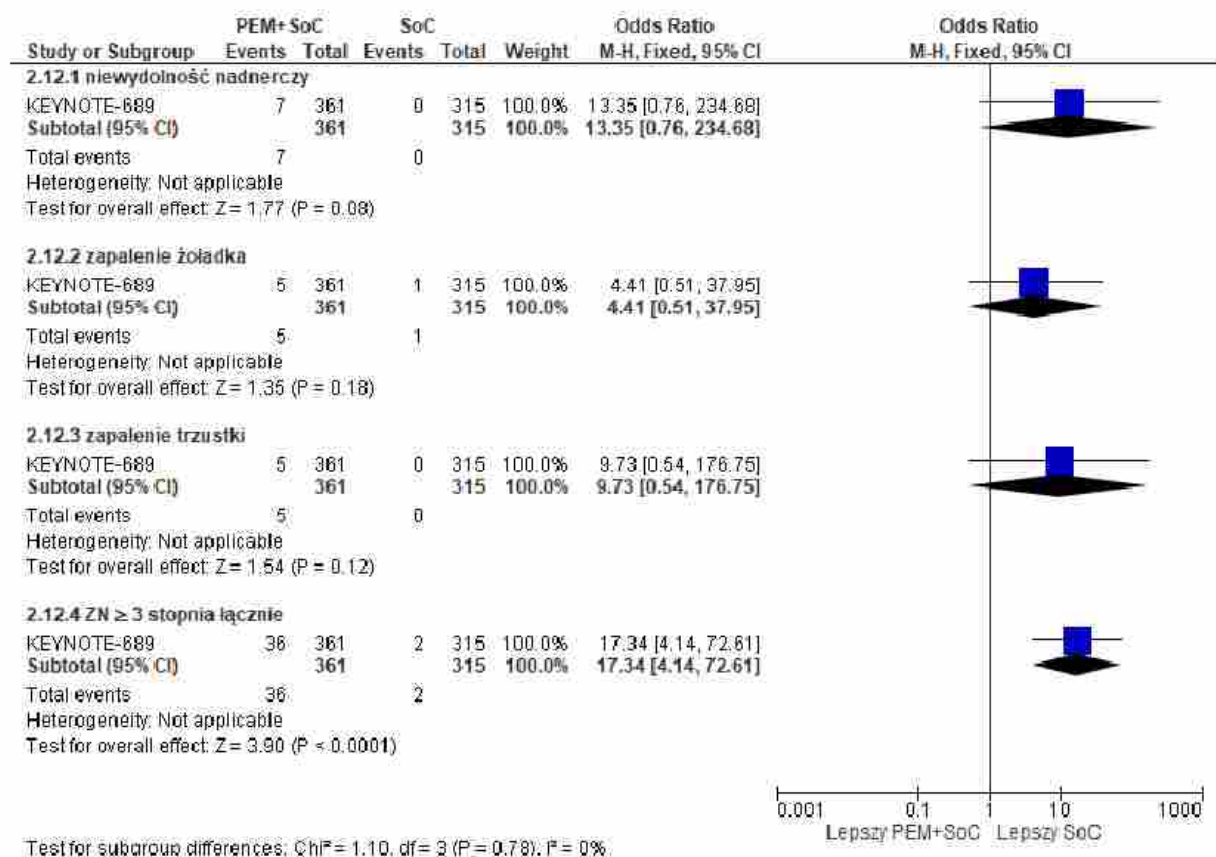
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup, cz. 1 (OR).



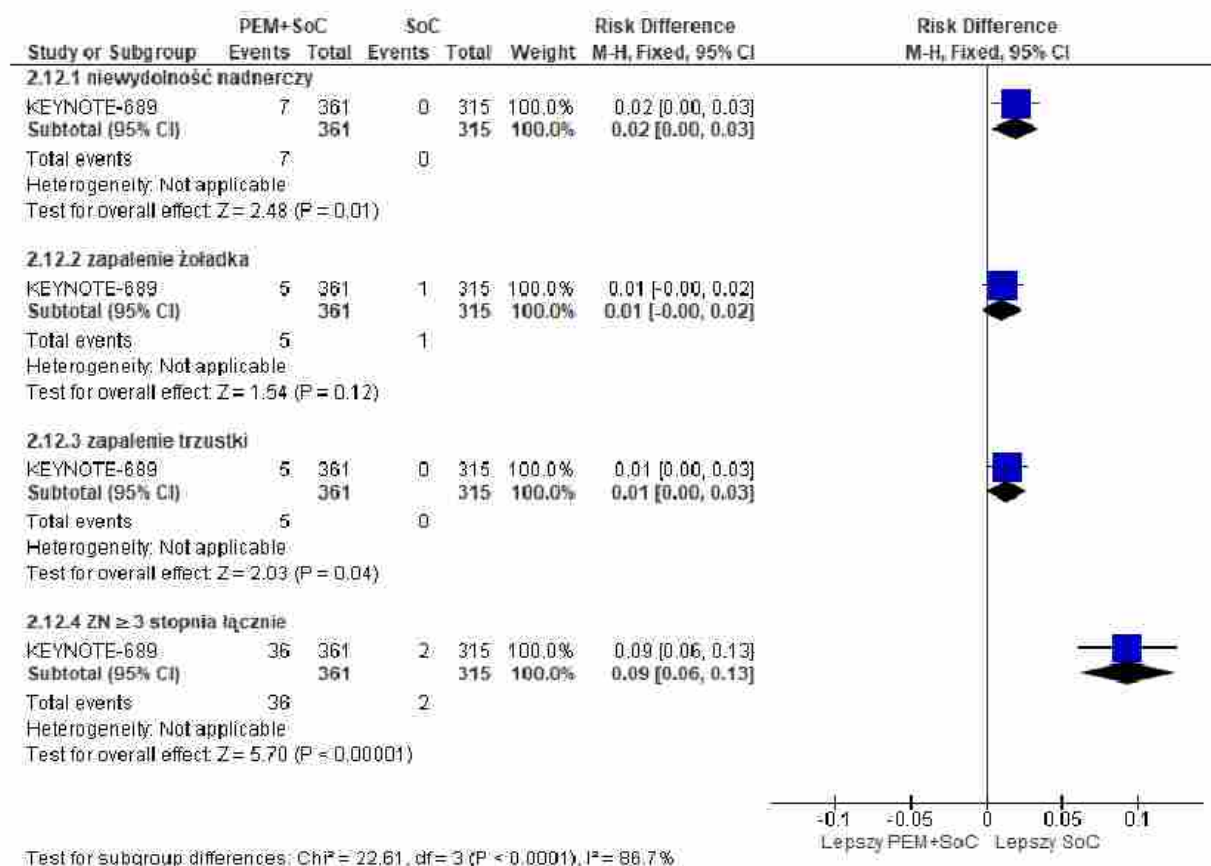
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup, cz. 1 (RD).



Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup, cz. 2 (OR).



Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup, cz. 2 (RD).



7 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA, FDA i WHO dla pembrolizumabu.

7.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych² (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu - dostęp 24.11.2025 r.

7.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków³ (EMA) odnaleziono 3 komunikaty o zaleceniach Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA - PRAC (ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), które dotyczyły zmian w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta dla produktu leczniczego Keytruda®. Dodano informacje o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: choroba, w której układ odpornościowy atakuje gruczoły wydzielania zewnętrznego, głównie łzowe i ślinowe (zespół Sjögrena) (PRAC 2020), zapalenie naczyń (PRAC 2021), celiakia oraz niewydolność trzustki (PRAC 2024).

W poniższych tabelach przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 24.11.2025 r.

U osób stosujących pembrolizumab najczęściej zgłaszano zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, choroby nowotworowe oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tab. 48).

Tab. 48. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	6 027	137	6 164
Zaburzenia serca	4 118	156	4 274
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	105	3	108

² <https://www.gov.pl/web/urpl>

³ <https://www.ema.europa.eu/en>

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia ucha i błędnika	213	29	242
Zaburzenia endokrynologiczne	11 596	288	11 884
Zaburzenia oka	1 475	127	1 602
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	12 340	797	13 137
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	14 397	2 133	16 530
Zaburzenia wątroby	6 735	171	6 906
Zaburzenia układu immunologicznego	2 114	109	2 223
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 158	377	6 535
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	7 767	1 084	8 851
Nieprawidłowe wyniki badań	7 958	557	8 515
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	5 672	367	6 039
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 398	439	5 837
Choroby nowotworowe	13 296	1 047	14 343
Zaburzenia układu nerwowego	6 851	605	7 456
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	16	2	18
Problemy związane z produktem	80	24	104
Zaburzenia psychiczne	1 088	202	1 290
Zaburzenia nerek i układu moczowego	5 290	176	5 466
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	341	38	379
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	11 631	532	12 163
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 562	476	11 038
Okoliczności społeczne	153	56	209
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 247	304	1 551
Zaburzenia naczyniowe	3 925	212	4 137
Łącznie	71 014	4 150	75 164

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 24.11.2025 r.

7.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla pembrolizumabu - dostęp 24.11.2025 r.

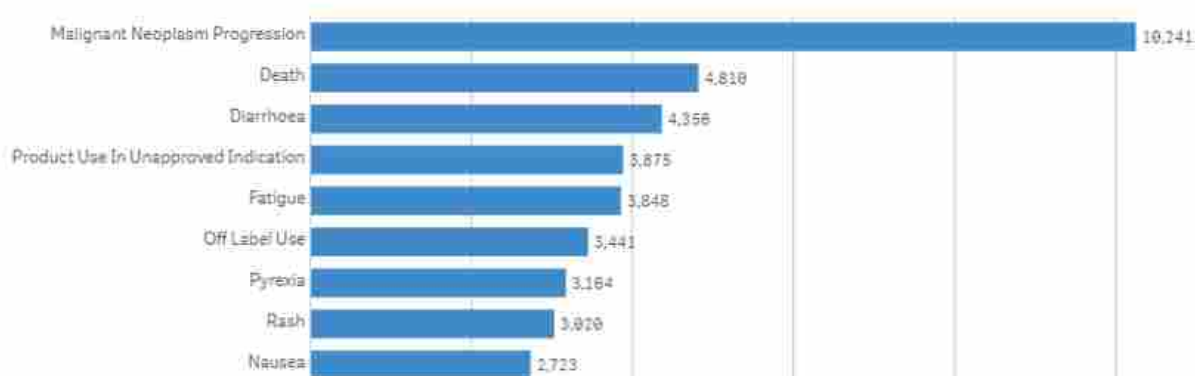
Zidentyfikowano jednak informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa pembrolizumabu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. *FDA Adverse Event Reporting System, FAERS*).

FDA wskazuje na możliwość wystąpienia rogowiatka kolczystokomórkowego (FDA 2022), twardziny, układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (FDA 2021), martwiczego

zapalenia powięzi (FDA 2021a), zespołu rozpadu guza (FDA 2021b), toksycznego działania na oczy, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki (FDA 2017), powikłań po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, zespołu Stevens-Johnson i toksycznej nekrolizy naskórka (FDA 2017a) u pacjentów leczonych pembrolizumabem.

W latach 2013-2025, w systemie FAERS odnotowano 85 126 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych podczas leczenia pembrolizumabem. Najwięcej zdarzeń dotychczas odnotowano w 2024 roku - 15 331 (18,01%). Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 65-85 lat - 33 814 przypadków (39,72%). Dla 21 730 przypadków (25,53%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, którego dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. W latach 2013-2025, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najwięcej: progresji nowotworu złośliwego (12,03%), zgonu (5,65%) oraz biegunki (5,12%). Na Ryc. 68 przedstawiono liczbę odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych w zależności od rodzaju zdarzenia - przedstawiono zdarzenia występujące u $\geq 3\%$ pacjentów (FAERS data).

Ryc. 68. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).



7.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2024)⁴ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 24.11.2025 r.

Najczęściej występowały zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Tab. 49. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	6 489
Zaburzenia serca	4 573
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	112
Zaburzenia ucha i błędnika	366

⁴ <https://www.vigiaccess.org>

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia endokrynologiczne	10 061
Zaburzenia oka	1 960
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	16 953
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	27 005
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	6 133
Zaburzenia układu immunologicznego	2 365
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 105
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	19 067
Nieprawidłowe wyniki badań	11 252
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 125
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	7 943
Choroby nowotworowe	15 833
Zaburzenia układu nerwowego	9 741
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	28
Problemy związane z produktem	555
Zaburzenia psychiczne	2 759
Zaburzenia nerek i układu moczowego	5 320
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	577
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	14 198
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	12 238
Sytuacje społeczne	691
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	4 619
Zaburzenia naczyniowe	4 005
Łącznie	201 073

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 24.11.2025 r.

8 Ograniczenia

Do 15 grudnia 2025 r. w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano i włączono do analizy **jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-689** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w okołoperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie KEYNOTE-689 charakteryzowało się umiarkowaną jakością (3 pkt) - obniżenie punktacji wynikało z braku zaślepienia. Według skali Cochrane, ze względu na otwarty charakter badania, nieznane ryzyko błędu systematycznego przypisano domenie „Zaślepienie badaczy i pacjentów”. Należy przy tym zaznaczyć, że otwarty charakter badania wynika z różnic w profilach działań niepożądanych specyficznych dla chemioterapii, immunoterapii oraz różnic w długościach analizowanych terapii, co sprawia, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze pozorne. Badania metodą otwartej próby są typowe dla badań porównujących terapie onkologiczne różniące się profilem działań niepożądanych. Zastosowanie pembrolizumabu może prowadzić do charakterystycznych dla immunoterapii działań niepożądanych, takich jak niedoczynność i nadczynność tarczycy, zapalenie płuc czy reakcje skórne. Ze względu na te różnice trudno byłoby dokładnie zastosować zaślepienie, ponieważ pacjenci i lekarze mogliby wywnioskować rodzaj terapii na podstawie doświadczanych objawów. Otwarty charakter badania pozwolił również na szybką identyfikację i leczenie działań niepożądanych związanych z immunoterapią. Z drugiej strony, ryzyko błędu systematycznego związane z zaślepieniem oceny efektów uznano jako niskie pomimo otwartego charakteru badania, ponieważ ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite) jest oceną obiektywną, w związku z czym brak zaślepienia badania nie ma wpływu na jej wykonanie, natomiast przeżycie wolne od zdarzeń oraz odpowiedź patomorfologiczna oceniane były w ramach zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego (w tym EFS w oparciu o kryteria RECIST wersja 1.1).

Zgodnie z protokołem badania pacjenci oceniali jakość życia/PROs według kwestionariusza EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-H&N35 i EQ-5D-5L oraz miała zostać przeprowadzona analiza biomarkerów, jednak w publikacji głównej z badania nie przedstawiono tego typu predefiniowanych punktów końcowych oraz brakuje wyników tych analiz, przy czym wyniki kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC-QLQ-H&N35 są dostępne na stronie clinicaltrials.gov. Zgodnie z APD Keytruda HNSCC istotnie wpływa na jakość życia, z kolei zgodnie z przeglądem Hezel 2016 w badaniach z udziałem chorych na HNSCC jakość życia związana ze zdrowiem obok przeżycia całkowitego powinna być pierwszorzędowym punktem końcowym, w związku z czym brak wyników jakości życia w publikacji głównej z badania stanowi ograniczenie.

Z drugiej strony, w abstrakcie Adkins 2025 przedstawiono wyniki dla eksploracyjnych punktów końcowych, takich jak przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego (LRFS) i przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS) oraz odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe i kolejny nowotwór, podczas gdy wymienione punkty końcowe nie były uwzględnione w protokole badania.

Niemniej, badanie KEYNOTE-689 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie większości domen, w związku z czym badanie należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń.

Ocenę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie. Populacja objęta wskazaniem refundacyjnym (CPS-1) stanowiła 95,5% populacji całkowitej badania, przy czym wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów z ekspresją CPS ≥ 1 były dostępne dla niemal wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności, natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku lub przeszli operację (w tym pacjentów z CPS < 1 lub nieznanym CPS stanowiących ok. 4,5% populacji całkowitej badania).

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla pierwszej analizy okresowej, tj. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.) - data odcięcia 25 lipca 2024 r. Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, mediany dla niektórych punktów końcowych, w tym OS, nie zostały osiągnięte, w związku z czym spodziewane są kolejne publikacje, przedstawiające wyniki badania KEYNOTE-689 w dłuższym horyzoncie czasowym. W analizowanym horyzoncie czasowym stosowanie PEM+SoC wiązało się z klinicznie istotną poprawą OS w porównaniu z SoC. Korzyść ta wydawała się utrzymywać przez cały dostępny okres obserwacji, jednakże pewność dowodów zmniejszyła się po 60 miesiącach ze względu na niewielką liczbę pacjentów pozostających w grupie ryzyka. Niepewność co do długoterminowych danych dotyczących OS powinna zostać wyjaśniona w kolejnych i ostatecznych analizach.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo PEM+SoC, prawdopodobnie z powodu niedawnej publikacji badania KEYNOTE-689. Rekomendacja CDA-AMC 2025 również została opublikowana bez raportu, który powinien być dostępny w niedalekiej przyszłości.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną PEM+SoC i SoC. Pembrolizumab został dopuszczony do obrotu w analizowanym wskazaniu stosunkowo niedawno, co może stanowić przyczynę braku opublikowanych badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

9 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka 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) 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.

Pembrolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Pembrolizumab wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza (ChPL Keytruda).

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE i *The Cochrane Library* oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA). W procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych i rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do 15 grudnia 2025 r. zidentyfikowano i włączono do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-689 bezpośrednio oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PEM+SoC w porównaniu z SoC w analizowanym wskazaniu. Nie zidentyfikowano natomiast żadnych opracowań wtórnych (m.in. z powodu niedawnej publikacji badania KEYNOTE-689) oraz badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (m.in. z powodu niedawnej rejestracji leku).

Badanie KEYNOTE-689 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją prowadzone metodą otwartej próby. Wybór formy *open-label* jest uzasadniony m. in. ze względu na różne profile działań niepożądanych specyficznych dla chemioterapii i immunoterapii oraz różnice w długości analizowanych terapii. To sprawia, że nawet przy zastosowaniu zaślepienia, byłoby ono w dużej mierze nieskuteczne - mając na uwadze charakter zdarzeń niepożądanych zarówno pacjenci, jak również lekarze w łatwy sposób mogliby określić rodzaj stosowanego leczenia. W związku z tym, pomimo otwartego charakteru, badanie należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń.

Ocenę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali leczenie. Populacja objęta wskazaniem refundacyjnym (CPS-1) stanowiła 95,5% populacji całkowitej badania, jednak wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów z ekspresją CPS ≥ 1 były dostępne dla niemal wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności, natomiast w

przypadku analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku lub przeszli operację (w tym pacjentów z CPS<1 lub nieznanym CPS stanowiących ok. 4,5% populacji całkowitej badania).

Pacjentów randomizowano centralnie z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej w stosunku 1:1 do jednej z dwóch grup: PEM+SoC i SoC. Randomizację stratyfikowano według lokalizacji guza pierwotnego (jama ustna i część ustna gardła vs krtaniowa część gardła vs krtień), stopnia zaawansowania (III vs IVA) oraz wskaźnika proporcji guza (TPS $\geq$ 50% vs TPS <50%). Do badania włączono 714 chorych, w tym 363 chorych randomizowanych do grupy PEM+SoC i 351 chorych randomizowanych do grupy SoC, przy czym populacja CPS-1 liczyła odpowiednio 347 i 335 pacjentów.

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla pierwszej analizy okresowej, tj. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.) - data odcięcia 25 lipca 2024 r. Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji, mediany dla niektórych punktów końcowych, w tym OS, nie zostały osiągnięte, w związku z czym spodziewane są kolejne publikacje, przedstawiające wyniki badania KEYNOTE-689 w dłuższym horyzoncie czasowym. W analizowanym horyzoncie czasowym stosowanie PEM+SoC wiązało się z klinicznie istotną poprawą OS w porównaniu z SoC. Korzyść ta wydawała się utrzymywać przez cały dostępny okres obserwacji, jednakże pewność dowodów zmniejszyła się po 60 miesiącach ze względu na niewielką liczbę pacjentów pozostających w grupie ryzyka. Niepewność co do długoterminowych danych dotyczących OS powinna zostać wyjaśniona w kolejnych i ostatecznych analizach.

Standardowa opieka nad pacjentami z operacyjnym, miejscowo zaawansowanym HNSCC pozostaje stosunkowo niezmienna od 2004 r., kiedy to w dwóch kluczowych badaniach z randomizacją po raz pierwszy ustalono, że dodanie cisplatyny do pooperacyjnej radioterapii stanowi zalecany schemat leczenia choroby wysokiego ryzyka (Bernier 2004, Cooper 2004, Bernier 2005). Pierwsze, skuteczne dodanie pembrolizumabu do leczenia standardowego w schemacie przed- i pooperacyjnym HNSCC opisano w dwóch badaniach fazy 2, tj. Uppaluri 2020 (N=36) i Wise-Draper 2022 (N=92), gdzie wykazano poprawę wyników leczenia w porównaniu do historycznych grup kontrolnych, szczególnie w grupie z umiarkowanym ryzykiem nawrotu. Badania te wykluczono z właściwej części przeglądu z powodu braku komparatora oraz innego dawkowania niż wnioskowane (1 vs 2 dawki pembrolizumabu 200 mg w fazie neoadjuwantowej; 6 vs 15 dawek 200 mg w fazie adjuwantowej).

Wyniki analizy klinicznej na podstawie zidentyfikowanego badania KEYNOTE-689 jednoznacznie wskazują, na potwierdzoną, wysoką skuteczność terapii pembrolizumabem w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), oraz drugorzędowych punktów końcowych, tj. duża i całkowita odpowiedź patomorfologiczna oraz przeżycie całkowite. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi FDA 2018 dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych oraz wytycznymi EMA 2012 dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, jak również wynikami metaanaliz przedstawionych w rozdz. 5 APD Keytruda, przeżycie wolne od zdarzeń i odpowiedź patomorfologiczna należą do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędných punktów końcowych w badaniach klinicznych, stanowiących wiarygodne surogaty dla przeżycia całkowitego.

W badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1 wykazano, że pembrolizumab dodany do leczenia standardowego w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od zdarzeń, tj. progresji, nawrotu lub zgonu - krzywe Kaplana-Meiera rozdzieliły się wcześniej (po ok. 6 mies. terapii) i pozostały rozdzielone o co najmniej 10 p.p. do końca obserwacji. Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 30% w grupie PEM+SoC niż w grupie SoC, przy istotnie statystycznie większym odsetku pacjentów z dużą i całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną ocenioną przez BIPR. Dane dla przeżycia całkowitego były niedojrzałe, niemniej uzyskane wyniki pozwoliły na stwierdzenie, że dodanie pembrolizumabu do leczenia standardowego istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu o 28%. Zmiana jakości życia od wartości wyjściowych według kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-H&N35 była porównywalna w obu grupach.

Podanie pembrolizumabu przed operacją spowodowało opóźnienie operacji u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC, niemniej odsetek pacjentów, u których przeprowadzono resekcję chirurgiczną był porównywalny w obu grupach. Podobnie, odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli terapię adjuwantową był zbliżony w obu grupach, przy czym istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie PEM+SoC rozpoczął terapię adjuwantową w zaplanowanym terminie do 6 tygodni od operacji. U istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie PEM+SoC stwierdzono wysokie ryzyko nawrotu (niezależna ocena patomorfologiczna), co przełożyło się na mniejszy odsetek pacjentów leczonych cisplatyną w tej grupie. Co więcej, po 36 mies. obserwacji w grupie PEM+SoC raportowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania przerzutów odległych w porównaniu do grupy SoC.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie, w tym ≥ 3 stopnia, prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu. Jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych poddanych analizie, w grupie PEM+SoC istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla immunoterapii, tj. zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (niedoczynność i nadczynność tarczycy, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego) oraz reakcje skórne (świąd, wysypka). Z drugiej strony, w grupie SoC istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla radioterapii i chemioterapii, takie jak uszkodzenie skóry podczas radioterapii, zapalenie jamy ustnej, zmniejszona liczba neutrofili i płytek krwi, pomimo, że w grupie PEM+SoC również podawana była radioterapia i cisplatyna. Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa należy pamiętać, że w grupie PEM+SoC całkowity czas leczenia wyniósł 9,1 mies., podczas gdy w grupie SoC długość terapii była 3-krotnie krótsza i trwała 2,9 mies. Pembrolizumab w leczeniu nowotworów złośliwych dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO), oraz opracowane metody leczenia najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

Na skuteczność inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC wskazują wyniki badania NIVOPOSTOP, w którym niwolumab został dodany do opieki standardowej (radioterapia + cisplatyna) w ramach terapii adjuwantowej u pacjentów z wysokim ryzykiem. Wyniki badania NIVOPOSTOP wskazują na wydłużenie

przeżycia bez choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) w grupie przyjmującej niwolumab w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do opieki standardowej (HR=0,76 [95% CI: 0,60; 0,98]) (Imamura 2025).

Dodanie pembrolizumabu w ramach leczenia neoadjuwantowego, kontynuowanego następnie jako leczenie adjuwantowe, sprawdza się w przypadku innych nowotworów, takich jak niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP; KEYNOTE-671, Wakelee 2023) i rak piersi (KEYNOTE-522, Schmid 2020) - tego typu leczenie jest obecnie refundowane w ramach programów lekowych B6 (NDRP) i B.9.FM (rak piersi). Ponadto, pembrolizumab stosowany jest w leczeniu adjuwantowym czerniaka w ramach programu lekowego B.59 (KEYNOTE-716, Luke 2022; KEYNOTE-054, Eggermont 2018), NDRP w ramach programu lekowego B.6 (KEYNOTE-091, O'Brien 2022) i raka nerkowokomórkowego w ramach programu lekowego B.10 (KEYNOTE-564, Choueiri 2021).

Rak głowy i szyi to choroba o złym rokowaniu, prowadząca do wysokiego odsetka nawrotów i zgonów. Dlatego niezwykle ważne jest jej wczesne wykrycie i skuteczne leczenie na wczesnych etapach zaawansowania. Pembrolizumab jest pierwszą od 2004 roku terapią rozszerzającą dotychczasowy schemat leczenia resekcyjnego HNSCC, gdzie operację uzupełnia się pooperacyjną radioterapią ± cisplatyną, w związku z czym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych. Istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej potwierdzają pacjenci i lekarze z Kanady, biorący udział w procesie refundacyjnym. Zgodnie z ich opinią pembrolizumab może zaspokoić niektóre z niezaspokojonych potrzeb poprzez opóźnienie progresji choroby lub nawrotu (tj. poprawę EFS), przy możliwych do opanowania skutkach ubocznych i utrzymaniu porównywalnej jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) w porównaniu z samym SoC (CDA-AMC 2025).

Pembrolizumab (Keytruda®) posiada ugruntowaną pozycję na rynku polskim - jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w wielu wskazaniach (10 programów lekowych; Obwieszczenie MZ). Z uwagi na stosunkowo niedawną publikację wyników badania KEYNOTE-689 oraz fakt, że pembrolizumab został zarejestrowany niedawno (EMA - 29 października 2025 r.; FDA - 12 czerwca 2025 r.), jego stosowanie nie zostało uwzględnione w wytycznych polskich (PTOK 2014) lub europejskich (EHNS-ESMO-ESTRO 2020). Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym resekcyjnego HNSCC jest jednak zalecane w najnowszych wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2025), które są często aktualizowane. Ponadto, 3 października 2025 roku pembrolizumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną od *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC 2025). Należy podkreślić, że ze względu na brak skutecznych opcji terapeutycznych w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w Polsce, pembrolizumab stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w analizowanej populacji chorych, a wyniki badania klinicznego KEYNOTE-689 powinny stanowić podstawę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Podsumowując, 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.**

Rozszerzenie wskazań dla pembrolizumabu w ramach istniejącego programu lekowego zapewni wpływ m.in. na zwiększenie długości życia w docelowej populacji chorych, w związku z czym wpisuje się w priorytety zdrowotne wymieniane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.: *„Zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych”*.

10 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Do 15 grudnia 2025 r. w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano i włączono do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-689 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem. Nie odnaleziono opracowań wtórnych i badań porównujących efektywność praktyczną pembrolizumabu w analizowanej populacji chorych.

Wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów z ekspresją CPS ≥ 1 były dostępne dla niemal wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności, natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku lub przeszli operację (w tym pacjentów z CPS < 1 lub nieznanym CPS stanowiących ok. 4,5% populacji całkowitej badania).

Podsumowanie wyników analizy skuteczności w populacji CPS-1 w badaniu KEYNOTE-689 dla pierwszej analizy okresowej, tj. mediany obserwacji wynoszącej 38,3 mies. (data odcięcia: 25 lipca 2024 r.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 50. Wyniki analizy skuteczności w populacji CPS-1 w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.

Punkt końcowy	Wyniki
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)	- Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń wyniosła 59,7 mies. [95% CI: 37,9; NR] w grupie PEM+SoC i 29,6 mies. [95% CI: 19,5; 41,9] w grupie SoC. - Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 30% w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (HR=0,70 [95%CI: 0,55; 0,89], p=0,003). - Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,67 [95% CI: 0,49; 0,91], p=0,01, RD=-0,10 [95% CI: -0,17; -0,02], p=0,01, NNT_{38,3 mies.}=11 [95% CI: 6; 44]), w tym odsetek pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,41 [95% CI: 0,25; 0,69], p=0,0007, RD=-0,08 [95% CI: -0,13; -0,04], p=0,0005, NNT_{38,3 mies.}=13 [95% CI: 8; 28]).
Duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR)	U istotnie statycznie większego odsetka chorych w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano dużą odpowiedź patomorfologiczną (OR=73,84 [95% CI: 4,51; 1209,54], p=0,003, RD=0,10 [95% CI: 0,07; 0,13], p<0,00001, NNT=11 [95% CI: 8; 16]).
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)	U istotnie statycznie większego odsetka chorych w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (OR=22,93 [95% CI: 1,35; 390,71], p=0,03, RD=0,03 [95% CI: 0,01; 0,05], p=0,001, NNT=32 [95% CI: 20; 81]).
Przeżycie całkowite (OS)	- Ryzyko zgonu było istotnie statystycznie niższe o 28% w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (HR=0,72 [95%CI: 0,56; 0,94], p<0,05). - Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=0,71 [95% CI: 0,52; 0,98], p=0,04, RD=-0,08 [95% CI: -0,15; -0,01], p=0,03, NNT_{38,3 mies.}=14 [95% CI: 7; 182]).

Punkt końcowy	Wyniki
Jakość życia (QoL)	Zmiana jakości życia od wartości wyjściowych według kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-H&N35 była porównywalna w grupie PEM+SoC i SoC.
Realizacja kolejnych etapów leczenia	- W grupie PEM+SoC istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów nie otrzymał leczenia w porównaniu do grupy SoC (OR=0,08 [95% CI: 0,02; 0,25], $p<0,0001$, RD=-0,09 [95% CI: -0,12; -0,06], $p<0,00001$, NNT=11 [95% CI: 9; 18]). - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku pacjentów, którzy przeszli operację. - Wyniki niezależnego przeglądu patomorfologicznego wykazały obecność cech patomorfologicznych wysokiego ryzyka u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=0,60 [95% CI: 0,44; 0,82], $p=0,001$, RD=-0,12 [95% CI: -0,19; -0,05], $p=0,0010$, NNT=9 [95% CI: 6; 21]), co spowodowało konieczność zastosowania cisplatyny u znamienne mniejszego odsetka chorych w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=0,62 [95% CI: 0,44; 0,87], $p=0,006$, RD=-0,12 [95% CI: -0,20; -0,03], $p=0,006$, NNT=9 [95% CI: 6; 30]). - Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku pacjentów, którzy podjęli leczenie adjuwantowe po operacji, przy czym rozpoczęcie leczenia adjuwantowego nastąpiło wcześniej u istotnie statystycznie większego odsetka w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC, tj. w ciągu 6 tyg. od operacji (OR=1,62 [95% CI: 1,15; 2,30], $p=0,006$, RD=0,12 [95% CI: 0,03; 0,20], $p=0,006$, NNT=9 [95% CI: 6; 30]) i 7 tyg. od operacji (OR=1,62 [95% CI: 1,11; 2,35], $p=0,01$, RD=0,10 [95% CI: 0,02; 0,18], $p=0,01$, NNT=10 [95% CI: 6; 43]).
Opóźnienie operacji	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji łącznie był istotnie statystycznie większy w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=3,96 [95% CI: 1,94; 8,10], $p=0,0002$, RD=0,09 [95% CI: 0,04; 0,13], $p<0,0001$, NNT=na), w tym z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=10,79 [95% CI: 1,38; 84,07], $p=0,02$, RD=0,03 [95% CI: 0,01; 0,05], $p=0,004$, NNT=na). Ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości opóźnionych operacji z powodu zmiany harmonogramu w grupie PEM+SoC w porównaniu do PEM, jednak wynik OR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (OR=4,37 [95% CI: 0,94; 20,39], $p=ns$, RD=0,02 [95% CI: 0,001; 0,04], $p=0,04$, NNT=na). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w odsetku opóźnień operacji spowodowanych nieprzestrzeganiem zasad przez pacjenta, innymi przyczynami związanymi i niezwiązanymi z COVID-19.

Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu KEYNOTE-689 dla pierwszej analizy okresowej, tj. mediany obserwacji wynoszącej 38,3 mies. (data odcięcia: 25 lipca 2024 r.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.

Punkt końcowy	Wyniki
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie	• Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem dowolnego stopnia oraz ≥ 3. stopnia była porównywalna w grupie PEM+SoC i SoC (odpowiednio 81,4% i 81,9% oraz 44,6% i 42,9%). • Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PEM+SoC i SoC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu. • Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=2,02 [95% CI: 1,29; 3,15], $p=0,002$, RD=0,09 [95% CI: 0,03; 0,14], $p=0,001$, NNH_{38,3 mies.}=11 [95% CI: 7; 29]).
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia	Istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano: • niedoczynność tarczycy (OR=12,39 [95% CI: 5,30; 28,95], $p<0,00001$, RD=0,17 [95% CI: 0,13; 0,22], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=5 [95% CI: 4; 7]); • świąd (OR=27,43 [95% CI: 3,71; 202,55], $p=0,001$, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=12 [95% CI: 9; 20]); • wysypkę (OR=55,98 [95% CI: 3,41; 920,11], $p=0,005$, RD=0,08 [95% CI: 0,05; 0,11], $p<0,00001$, NNH_{38,3 mies.}=12 [95% CI: 9; 19]); • nadczynność tarczycy (OR=5,01 [95% CI: 1,91; 13,18], $p=0,001$, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,09], $p=0,0001$, NNH_{38,3 mies.}=16 [95% CI: 11; 35]); • zapalenie płuc (OR=35,93 [95% CI: 2,16; 597,49], $p=0,01$, RD=0,05 [95% CI: 0,03; 0,08], $p<0,0001$, NNH_{38,3 mies.}=19 [95% CI: 13; 34]). Istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano: • uszkodzenie skóry podczas radioterapii (OR=0,73 [95% CI: 0,54; 0,99], $p=0,05$, RD=-0,08 [95% CI: -0,15; -0,002], $p=0,04$, NNH=na); • zapalenie jamy ustnej (OR=0,58 [95% CI: 0,43; 0,79], $p=0,0006$, RD=-0,13 [95% CI: -0,21; -0,06], $p=0,0005$, NNH=na); • zmniejszoną liczbę neutrofili (OR=0,57 [95% CI: 0,37; 0,88], $p=0,01$, RD=-0,07 [95% CI: -0,13; -0,02], $p=0,01$, NNH=na); • dysfagię (OR=0,62 [95% CI: 0,39; 0,98], $p=0,04$, RD=-0,05 [95% CI: -0,10; -0,002], $p=0,04$, NNH=na); • zmniejszoną liczbę płytek krwi (OR=0,49 [95% CI: 0,25; 0,96], $p=0,04$, RD=-0,04 [95% CI: -0,07; -0,002], $p=0,04$, NNH=na).
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ≥ 3 . stopnia	Istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano: • zmniejszenie liczby neutrofili (OR=0,42 [95% CI: 0,23; 0,74], $p=0,003$, RD=-0,06 [95% CI: -0,11; -0,02], $p=0,003$, NNH=na); • zmniejszenie liczby białych krwinek (OR=0,38 [95% CI: 0,19; 0,75], $p=0,005$, RD=-0,05 [95% CI: -0,09; -0,02], $p=0,005$, NNH=na).
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano:

Punkt końcowy	Wyniki
występujące w fazie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA	• zaburzenia endokrynologiczne (OR=8,22 [95% CI: 4,35; 15,53], $p<0,00001$, RD=0,23 [95% CI: 0,17; 0,29], $p<0,00001$, NNH_{38,3} mies.=4 [95% CI: 3; 5]); • infekcje i zarażenia pasożytnicze (OR=1,62 [95% CI: 1,04; 2,53], $p=0,03$, RD=0,07 [95% CI: 0,01; 0,13], $p=0,03$, NNH_{38,3} mies.=14 [95% CI: 7; 177]); • zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (OR=2,39 [95% CI: 1,58; 3,60], $p<0,0001$, RD=0,15 [95% CI: 0,08; 0,22], $p<0,0001$, NNH_{38,3} mies.=6 [95% CI: 4; 12]); • zaburzenia naczyniowe (OR=4,46 [95% CI: 1,48; 13,44], $p=0,008$, RD=0,05 [95% CI: 0,02; 0,08], $p=0,004$, NNH_{38,3} mies.=21 [95% CI: 12; 64]).
Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA	• Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (OR=1,69 [95% CI: 1,24; 2,30], $p=0,0009$, RD=0,13 [95% CI: 0,05; 0,20], $p=0,0007$, NNH_{38,3} mies.=7 [95% CI: 4; 18]). Istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC raportowano: • zaburzenia żołądkowo-jelitowe (OR=2,05 [95% CI: 1,17; 3,61], $p=0,01$, RD=0,06 [95% CI: 0,01; 0,10], $p=0,009$, NNH_{38,3} mies.=17 [95% CI: 10; 72]); • urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą (OR=1,94 [95% CI: 1,05; 3,59], $p=0,03$, RD=0,04 [95% CI: 0,005; 0,08], $p=0,03$, NNH_{38,3} mies.=23 [95% CI: 12; 212]); • zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (OR=2,08 [95% CI: 1,11; 3,89], $p=0,02$, RD=0,05 [95% CI: 0,01; 0,08], $p=0,02$, NNH_{38,3} mies.=21 [95% CI: 11; 119]).
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje związane z infuzją	Istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC raportowano ZN o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia (OR=6,73 [95% CI: 4,42; 10,25], $p<0,00001$, RD=0,33 [95% CI: 0,27; 0,39], $p<0,00001$, NNH_{38,3} mies.=3 [95% CI: 2; 3]): • niedoczynność tarczycy (OR=5,74 [95% CI: 3,33; 9,88], $p<0,00001$, RD=0,19 [95% CI: 0,14; 0,24], $p<0,00001$, NNH_{38,3} mies.=5 [95% CI: 4; 7]); • nadczynność tarczycy (OR=2,97 [95% CI: 1,43; 6,14], $p=0,003$, RD=0,06 [95% CI: 0,02; 0,09], $p=0,002$, NNH_{38,3} mies.=17 [95% CI: 10; 45]); • zapalenie płuc (OR=37,88 [95% CI: 2,28; 628,89], $p=0,01$, RD=0,06 [95% CI: 0,03; 0,08], $p<0,00001$, NNH_{38,3} mies.=18 [95% CI: 12; 32]); • zapalenie jelita grubego (OR=8,03 [95% CI: 1,01; 63,72], $p=0,05$, RD=0,02 [95% CI: 0,005; 0,04], $p=0,01$, NNH_{38,3} mies.=45 [95% CI: 25; 221]); • ≥ 3 stopnia (OR=17,34 [95% CI: 4,14; 72,61], $p<0,00001$, RD=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13], $p<0,00001$, NNH_{38,3} mies.=10 [95% CI: 7; 16]); • ponadto, wykazano trend w kierunku większej częstości występowania ciężkich reakcji skórnych, zapalenia wątroby, niewydolności nadnerczy i zapalenia trzustki w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC, jednak wyniki OR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. ZN o podłożu immunologicznym ≥ 3 stopnia łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC (OR=17,34 [95% CI: 4,14; 72,61], $p<0,00001$, RD=0,09 [95% CI: 0,06; 0,13],

Punkt końcowy	Wyniki
	$p < 0,00001$, $NNH_{38,3 \text{ mies.}} = 10$ [95% CI: 7; 16]), w tym zapalenie płuc u 6 pacjentów, z czego jedno zdarzenie było stopnia 5.

11 Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi przedstawiono na podstawie badania klinicznego KEYNOTE-689 porównującego bezpośrednio PEM+SoC z SoC.

Wyniki dla docelowej populacji chorych, tj. pacjentów z ekspresją CPS ≥ 1 były dostępne dla niemal wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności, natomiast w przypadku analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku lub przeszli operację (w tym pacjentów z CPS < 1 lub nieznanym CPS stanowiących ok. 4,5% populacji całkowitej badania).

Wyniki analizy klinicznej na podstawie zidentyfikowanego badania KEYNOTE-689 jednoznacznie wskazują, na potwierdzoną, wysoką skuteczność terapii pembrolizumabem w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), oraz drugorzędowych punktów końcowych, tj. duża i całkowita odpowiedź patomorfologiczna oraz przeżycie całkowite. Po 38,3 mies. obserwacji w grupie PEM+SoC w porównaniu do grupy SoC obserwowano:

- istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia progresji, nawrotu lub zgonu o 30%, tj. wydłużenie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS);
- istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zgonu o 28%, tj. wydłużenie przeżycia całkowitego (OS);
- istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (mPR) o 10%;
- istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) o 3%.

Zmiana jakości życia od wartości wyjściowych według kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-H&N35 była porównywalna w obu grupach.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi FDA 2018 dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych oraz wytycznymi EMA 2012 dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, jak również wynikami metaanaliz przedstawionych w rozdz. 5 APD Keytruda, przeżycie wolne od zdarzeń i odpowiedź patomorfologiczna należy do ważnych i akceptowalnych pierwszorzędných punktów końcowych w badaniach klinicznych, stanowiących wiarygodne surogaty dla przeżycia całkowitego.

Podanie pembrolizumabu przed operacją spowodowało opóźnienie operacji u istotnie większego odsetka pacjentów grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC, niemniej odsetek pacjentów, u których przeprowadzono resekcję chirurgiczną był porównywalny w obu grupach. Podobnie, odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli terapię adjuwantową był zbliżony w obu grupach, przy czym istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów w grupie PEM+SoC rozpoczął terapię adjuwantową w zaplanowanym terminie do 6 tygodni od operacji. U istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów w grupie PEM+SoC stwierdzono wysokie ryzyko nawrotu (niezależna ocena patomorfologiczna), co przełożyło się na mniejszy odsetek pacjentów leczonych cisplatyną w tej grupie. Co więcej, po 36 mies. obserwacji w grupie PEM+SoC raportowano istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania przerzutów odległych w porównaniu do grupy SoC.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem łącznie, w tym ≥ 3 stopnia, prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu. Jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC. Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych poddanych analizie, w grupie PEM+SoC istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla immunoterapii, tj. zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym (niedoczynność i nadczynność tarczycy, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego) oraz reakcje skórne (świąd, wysypka). Z drugiej strony, w grupie SoC istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla radioterapii i chemioterapii, takie jak uszkodzenie skóry podczas radioterapii, zapalenie jamy ustnej, zmniejszona liczba neutrofili i płytek krwi, pomimo, że w grupie PEM+SoC również podawana była radioterapia i cisplatyna. Analizując dane dotyczące bezpieczeństwa należy pamiętać, że w grupie PEM+SoC całkowity czas leczenia wyniósł 9,1 mies., podczas gdy w grupie SoC długość terapii była 3-krótnie krótsza i trwała 2,9 mies. Pembrolizumab w leczeniu nowotworów złośliwych dostępny jest na rynku od lat, w związku z czym ma dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, potwierdzony w zgłoszeniach do odpowiednich baz danych i instytucji (URPL, EMA, FDA czy WHO), oraz opracowane metody leczenia najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z immunoterapią.

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), które są często aktualizowane. 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, a wyniki badania klinicznego KEYNOTE-689 powinny stanowić podstawę do podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Podsumowując, 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.

12 Aneks

12.1 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 52. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
		Suma (max 5)		

12.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

12.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 53. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?

Ocena jakości badań wtórnych
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesiące od ukończenia opracowania
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Ocena jakości badań wtórnych
Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub - dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnęło dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: - populacje, - interwencje, - komparatory, - efekty zdrowotne, - projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: - szczegółowo opisać populacje, - szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), - opisać warunki badania, - zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - nieukrytej alokacji, oraz - braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania. Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

Ocena jakości badań wtórnych
• czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych
Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub - jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak”: - nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub - jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) - Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu:

Ocena jakości badań wtórnych

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 20.08.2018 r.]

12.4 Spis badań włączonych

Tab. 54. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - skuteczność kliniczna		
1	KEYNOTE-689	Publikacje pełnotekstowe: 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. N Engl J Med. 2025 Jul 3;393(1):37-50. Abstrakty konferencyjne: Adkins D, Haddad RI, Tao Y, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus standard of care (SOC) in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC): Exploratory efficacy analyses of the phase 3 KEYNOTE-689 study. Journal of Clinical Oncology 2025 Vol. 43 Issue 16. Uppaluri R, Robert I. Haddad, Yungan Tao, Abstract CT001: Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus standard of care (SOC) in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA HNSCC): Phase 3 KEYNOTE-689 study. Cancer Res 15 April 2025; 85 (8_Supplement_2): CT001. Lee NY, Adkins D, Haddad RI, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab (Pembro) Plus Standard of Care (SOC) in Resectable Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC): Postoperative Risk Subgroup Analysis of KEYNOTE-689. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2025 123:4 (1203-1204).
Efektywność praktyczna		
-	-	-
Opracowania wtórne, raporty HTA		
-	-	-

12.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 55. Spis badań wykluczonych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - skuteczność kliniczna		
1	Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, Zolkind P, Skidmore ZL, Nussenbaum B, Paniello RC, Rich JT, Jackson R, Pipkorn P, Michel LS, Ley J, Oppelt P, Dunn GP, Barnell EK, Spies NC, Lin T, Li T, Mulder DT, Hanna Y, Cirlan I, Pugh TJ, Mudianto T, Riley R, Zhou L, Jo VY, Stachler MD, Hanna GJ, Kass J, Haddad R, Schoenfeld JD, Gjini E, Lako A, Thorstad W, Gay HA, Daly M, Rodig SJ, Hagemann IS, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Chernock RD, Griffith M, Griffith OL, Adkins DR. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Unrelated Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial. Clin Cancer Res. 2020 Oct 1;26(19):5140-5152. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1695. Epub 2020 Jul 14. Erratum in: Clin Cancer Res. 2021 Jan 1;27(1):357.	Niewłaściwe dawkowanie, brak komparatora
2	Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, Hinrichs BH, Worden FP, Old MO, Dunlap NE, Kaczmar JM, Patil Y, Riaz MK, Tang A, Mark J, Zender C, Gillenwater AM, Bell D, Kurtzweil N, Mathews M, Allen CL, Mierzwa ML, Casper K, Jandarov R, Medvedovic M, Lee JJ, Harun N, Takiar V, Gillison M. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2022 Apr 1;28(7):1345-1352.	Niewłaściwe dawkowanie, brak komparatora
Opracowania wtórne		
1	Hu Z, Chen Y, Ma R, Sun W, Chen L, Cai Z, Wen W, Lei W. Nomogram Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Locally Advanced Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2025 Jan-Dec;54:19160216251318255.	Populacja azjatycka, niewłaściwa interwencja i komparator
2	Li G, Wang J, Fang Q, Dai L, Du W. Oncologic outcomes following neoadjuvant immunochemotherapy in locally advanced oral squamous cell carcinoma. Front Immunol. 2025 May 8;16:1571285.	Populacja azjatycka, niewłaściwa interwencja i komparator
1	Amin N, Maroun CA, El Asmar M, Alkhatib HH, Guller M, Herberg ME, Zhu G, Seiwert TY, Pardoll D, Eisele DW, Fakhry C, Gourin CG, Mandal R. Neoadjuvant immunotherapy prior to surgery for mucosal head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review. Head Neck. 2022 Feb;44(2):562-571.	Niewłaściwe dawkowanie, brak komparatora
2	Galvis MM, Borges GA, Oliveira TB, Toledo IP, Castilho RM, Guerra ENS, Kowalski LP, Squarize CH. Immunotherapy improves efficacy and safety of patients with HPV positive and negative head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Jun;150:102966.	Niewłaściwa populacja i interwencja
3	Khalid T, Aboaid H, Jones DT, Ta J, Srinivasmurthy R, Do K, Nguyen K, Fama K, Nanda RK, Aamer S, Bigcas JL, Thein KZ. HSR25-186: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials to Evaluate the Risk of General Systemic Adverse Events in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Natl Compr Canc Netw. 2025 Mar 28;23(3.5):HSR25-186.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Kujan O, van Schaijik B, Farah CS. Immune Checkpoint Inhibitors in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Oral Potentially Malignant Disorders: A Systematic Review. <i>Cancers (Basel)</i> . 2020 Jul 17;12(7):1937.	Brak osobnych wyników dla analizowanego problemu decyzyjnego
5	Levy DA, Patel JJ, Nguyen SA, Nicholas Jungbauer W, Neskey DM, Cohen EEW, Paulos CM, Kaczmar JA, Knochelmann HM, Day TA. Programmed death 1 (PD-1) and ligand (PD-L1) inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. <i>World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg</i> . 2022 Apr 18;8(3):177-186.	Niewłaściwa populacja - rak zaawansowany
6	Li J, Rahman NA, Mohamad S, Yang G, Zhao C. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment for Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Oncol Res</i> . 2025 Aug 28;33(9):2263-2278.	Niewłaściwa populacja - rak zaawansowany
7	Nindra U, Hurwitz J, Forstner D, Chin V, Gallagher R, Liu J. A systematic review of neoadjuvant and definitive immunotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. <i>Cancer Med</i> . 2023 May;12(10):11234-11247.	Niewłaściwa interwencja
8	Paderno A, Petrelli F, Lorini L, Capriotti V, Gurizzan C, Bossi P. The predictive role of PD-L1 in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Oral Oncol</i> . 2024 Jun;153:106799.	Niewłaściwa populacja - rak zaawansowany
9	Patel JJ, Levy DA, Nguyen SA, Knochelmann HM, Day TA. Impact of PD-L1 expression and human papillomavirus status in anti-PD1/PDL1 immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma-Systematic review and meta-analysis. <i>Head Neck</i> . 2020 Apr;42(4):774-786.	Niewłaściwa populacja - rak zaawansowany
10	Pedroso CM, de Pauli Paglioni M, Normando AGC, Chaves ALF, Kowalski LP, de Castro Júnior G, Matos LL, Willian Junior WN, de Oliveira TB, de Marchi P, Harada G, Mak MP, Lima CSP, Viani GA, Moraes FY, Gouveia AG, Santos-Silva AR, Marta GN; Latin American Cooperative Oncology Group (LACOG) - Head and Neck and Brazilian Group of Head and Neck Cancer (GBCP). Preoperative neoadjuvant chemotherapy or immunotherapy in head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of surgical risk and pathologic response. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2025 Aug;212:104742.	Niewłaściwa interwencja
11	Poulose JV, Kainickal CT. Immune checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review of phase-3 clinical trials. <i>World J Clin Oncol</i> . 2022 May 24;13(5):388-411.	Niewłaściwa interwencja

12.6 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 56. Krytyczna ocena badania KEYNOTE-689.

KEYNOTE-A39					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte, badanie kliniczne fazy III z randomizacją	192 ośrodki w 24 krajach	Dorośli chorzy (≥18 lat) z nowo rozpoznany, operacyjnym, miejscowo zaawansowanym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, tj. ustnej części gardła stopnia III T4 N0-2 p16+ lub ustnej części gardła stopnia p16-, jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA (mediana okresu obserwacji: 38,3 mies.) N=714	• PEM+SoC: 363 • SoC: 351	Pierwszorzędowe: • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), Drugorzędowe: • duża odpowiedź patomorfologiczna, • całkowita odpowiedź patomorfologiczna, • przeżycie całkowite (OS); • zdarzenia niepożądane. Eksploracyjne: • jakość życia według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC-QLQ-H&N35 i EQ-5D-5L; • analiza biomarkerów.	AOTMIT: IIA Jadad: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• Mężczyźni i kobiety w wieku ≥18 lat (w czasie wydania świadomej zgody) z potwierdzonym histologicznie, nowo rozpoznany, resekcyjnym, nieprzerzutowym, płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, tj. ustnej części gardła stopnia III T4 N0-2 p16+ lub ustnej części gardła stopnia III/IVA p16- lub jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA na podstawie wyjściowych badań obrazowych i oceny klinicznej zgodnie z oceną badacza, kwalifikujący się do operacji. • Uwaga: Pacjenci z wieloma pierwotnymi guzami HNSCC kwalifikują się do badania, jeśli co najmniej jeden z guzów spełnia kryteria kwalifikacji w oparciu o stopień zaawansowania po konsultacji i zatwierdzeniu przez Sponsora. • Uwaga: Jeśli wykonano biopsję wycinającą lub nacinającą, uczestnicy nadal kwalifikują się do badania, pod warunkiem, że choroba resztkowa spełnia kryteria stopnia zaawansowania wymagane do badania (np. biopsja wycinająca węzła chłonnego z resztkowym pierwotnym T4a).			• Stopień zaawansowania nowotworu T4B i/lub N3 i/lub przerzuty odległe. • Umieszczenie guza inne niż wskazane w kryteriach włączenia, np. część nosowa gardła, zatoki, nos, itd. • Stosowanie wcześniej inhibitora PD-1, PD-L1, PD-L2 lub inhibitora blokującego inny receptor limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137). • Stosowanie wcześniej radioterapii lub systemowej terapii przeciwnowotworowej, w tym badanych leków. • Zastosowanie żywej szczepionki w ciągu 30 dni przed randomizacją, np. przeciwko odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej, żółtej febrze, wściekliznie, Bacillus Calmette-Guérin i durowi brzuszemu, donosowe szczepionki przeciwko grypie (np. FluMist® [Influenza Vaccine Live, AstraZeneca]).		

KEYNOTE-A39	
• Uwaga: Wcześniejsze chirurgiczne usunięcie nowotworu głowy i szyi, w tym wycięcie migdałków, nie jest dozwolone. • Możliwe do oceny obciążenie nowotworem (mieralne i/lub niemieralne zmiany nowotworowe) oceniane za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego w oparciu o kryteria RECIST 1.1, zgodnie z oceną lokalnego badacza/radiologa. • Dostarczenie nowo pobranej biopsji rdzeniowej lub wycinkowej zmiany nowotworowej, która nie była wcześniej napromieniana, do centralnej analizy biomarkera PD-L1 (aspirat cienkoigłowy nie jest odpowiedni) w celu stratyfikacji przed randomizacją (powtarzne próbki mogą być wymagane, jeśli nie zostanie dostarczona odpowiednia próbka). • Posiadanie wyników (lokalnego) badania na obecność HPV dla raka ustnej części gardła zdefiniowanego jako badanie p16 IHC przy użyciu testu histologicznego CINtec® p16 (Ventana Medical Systems Inc., Tucson AZ) przy użyciu standardowego protokołu - pozytywna ekspresja p16 jest definiowana jako silne i rozproszone barwienie jądrowe i cytoplazmatyczne w $\geq 70\%$ komórek nowotworowych (nowotwory jamy ustnej, krtaniowej części gardła i krtani nie muszą być poddawane badaniu HPV metodą p16 IHC, ponieważ zakłada się, że te lokalizacje nowotworów są HPV-ujemne). Jeśli obecność HPV została wcześniej zbadana przy użyciu tej metody, nie jest wymagane dodatkowe badanie. Jeśli lokalne wyniki badania p16 nie są dostępne lub nie można ich ocenić lokalnie za pomocą określonej metody, próbkę tkanki guza należy przestać do badania p16 w wyznaczonym laboratorium centralnym. • Stopień sprawności w skali ECOG od 0 do 1 oceniony w ciągu 10 dni od randomizacji, przy czym badacze muszą potwierdzić brak pogorszenia przed rozpoczęciem leczenia. • Odpowiednia czynność narządów: • - bezwzględna liczba neutrofilów (ANC): ≥ 1500 na μl; • - liczba płytek krwi $\geq 100\,000$ na μl; • - hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl lub $\geq 5,6$ mmol/l; • - klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; • - wapń skorygowany o albuminy: $\leq 11,5$ mg/dl lub $\leq 2,9$ mmol/l; • - albumina - wynik użyty do korekty poziomu wapnia; • - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub bilirubina bezpośrednia $\leq \text{GGN}$ u uczestników z bilirubiną całkowitą $> 1,5 \times \text{GGN}$; • - AST i ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$;	• Stosowanie badanego leku co najmniej 4 tyg. przed randomizacją w ramach innego badania klinicznego. • Zdiagnozowany niedobór odporności lub stosowanie ogólnoustrojowej terapii steroidowej (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu dziennie lub ekwiwalent) lub jakąkolwiek inną formę terapii immunosupresyjnej w ciągu 7 dni przed randomizacją. • Znany inny nowotwór złośliwy, który postępuje lub wymaga aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 3 lat. Uwaga: Pacjenci z rakiem podstawnomórkowym skóry, rakiem kolczystokomórkowym skóry lub rakiem in situ (np. rakiem szyjki macicy in situ lub rakiem piersi), którzy przeszli potencjalnie leczniczą terapię, nie są wykluczeni. • Wykrywalne radiologicznie (nawet jeśli bezobjawowe i/lub wcześniej leczone) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego i/lub nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zgodnie z oceną lokalnego badacza i przeglądem radiologicznym. • Audiometryczny ubytek słuchu stopnia ≥ 2, przy czym nieprawidłowości audiometryczne bez odpowiadających im objawów klinicznych ubytku słuchu stopnia ≥ 2 nie będą podstawą do wykluczenia. Uczestnicy z całkowitym ubytkiem słuchu niezwiązanym z nowotworem (tj. wrodzoną głuchotą) kwalifikują się do tego badania. • Neuropatia ≥ 2 stopnia. • Krwawienie 3-4 stopnia z powodu nowotworu złośliwego. • Poważna operacja, po której pacjent nie powrócił do zdrowia przed randomizacją. • Allogeniczny przeszczep tkanki/narządów stałych w wywiadzie. • Ciężka nadwrażliwość (≥ 3. stopnia) na pembrolizumab i/lub którąkolwiek substancję pomocniczą, radioterapię lub cisplatynę bądź ich analogi. • Aktywna choroba autoimmunologiczna, która wymagała leczenia systemowego w ciągu ostatnich 2 lat (tj. z zastosowaniem leków modyfikujących przebieg choroby, kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych). Terapia zastępcza (np. tyroksyna, insulina lub fizjologiczna terapia zastępcza kortykosteroidami w przypadku niewydolności nadnerczy lub przysadki mózgowej) nie jest uważana za formę leczenia systemowego i jest dozwolona. • Zapalenie płuc obecnie lub w wywiadzie, które wymagało stosowania steroidów. • Aktywna infekcja wymagająca leczenia ogólnoustrojowego.

KEYNOTE-A39	
- INR lub PT oraz aPTT lub PTT: $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ chyba, że uczestnik otrzymuje leczenie przeciwzakrzepowe tak długo, jak PT lub PTT znajduje się w zakresie wymagającym stosowania leków przeciwzakrzepowych. - Próbki muszą zostać pobrane w ciągu 10 dni przed randomizacją. Jeśli wyniki badania przesiewowego nie spełniają kryteriów kwalifikacji, natomiast powtórzone i ocenione wyniki w Dniu 1 spełniają kryteria kwalifikacji, uczestnik kwalifikuje się. - Kobiety w wieku rozrodczym muszą spełniać następujące warunki: wyrazić zgodę na brak planowanej prokreacji na czas trwania badania i 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy na dzień przed podaniem badanego leku, w przypadku aktywności seksualnej stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji na czas trwania badania oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, wyrażenie zgody na niekarmienie piersią i nieoddawanie komórek jajowych. - Mężczyźni muszą spełniać następujące kryteria: nieoddawanie nasienia i stosowanie wysoce skutecznych metod antykoncepcji przez cały okres trwania badania oraz 6 miesięcy po ostatniej dawce leku, mężczyźni posiadający partnerkę w ciąży lub karmiącą piersią muszą stale stosować jedną z dwóch metod antykoncepcji zapobiegających wtórnemu narażeniu na kontakt z nasieniem. - Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu.	- Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) w wywiadzie. Testy na obecność wirusa HIV nie są wymagane, chyba że są wymagane przez lokalne władze sanitarne. - Wirusowe zapalenie wątroby typu B (zdefiniowane jako reaktywny antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg]) lub znane aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu C (zdefiniowane jako wykrycie RNA [jakościowego] wirusa zapalenia wątroby typu C [HCV]) w wywiadzie. Uwaga: nie jest wymagane badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i zapalenia wątroby typu C, chyba że jest to wymagane przez lokalny organ ds. zdrowia. - Występowanie w przeszłości lub obecnie jakichkolwiek schorzeń, terapii lub nieprawidłowości laboratoryjnych, które mogą wpływać na wyniki badania, zakłócać udział pacjenta w badaniu przez cały czas jego trwania lub w opinii prowadzącego badanie udział w badaniu nie leży w najlepszym interesie pacjenta. - Znane zaburzenia psychiatryczne lub zaburzenia związane z nadużywaniem substancji, które mogłyby zakłócać zdolność pacjenta do przestrzegania wymogów badania. - kobieta z dodatnim wynikiem testu ciążowego 24 godziny (mocz) lub 72 godziny (surowica) przed randomizacją lub 24 godziny przed rozpoczęciem radioterapii $\pm$ cisplatyna. Jeśli wynik testu moczu jest dodatni lub nie można go potwierdzić jako ujemny, wymagany będzie test ciążowy w surowicy. W takich przypadkach pacjentka musi zostać wykluczona z udziału, jeśli wynik testu ciążowego w surowicy jest dodatni.
Komentarz:	
-	

12.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 57. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	12.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	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,	4	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rycin

Ryc. 1. Globalne wskaźniki zachorowalności na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).	17
Ryc. 2. Globalne wskaźniki umieralności na raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).	17
Ryc. 3. 5-letnia chorobowość w przypadku raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u chorych w wieku 15+ lat standaryzowane według wieku (ASR) (IARC 2025).	18
Ryc. 4. Zachorowalność według wieku w Polsce - dane za 2023 r. (KRN Raporty).	21
Ryc. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu HNSCC (diagram PRISMA 2020).	32
Ryc. 6. Schemat badania KEYNOTE-689 (Uppaluri 2019).	34
Ryc. 7. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM + SoC vs SoC. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).	48
Ryc. 8. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - analiza w podgrupach.	49
Ryc. 9. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon) (OR).	51
Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon) (RD).	52
Ryc. 11. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie po 12, 24 i 36 miesiącach (OR).	53
Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie po 12, 24 i 36 miesiącach (RD).	54
Ryc. 13. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR) (OR).	55
Ryc. 14. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR) (RD).	55
Ryc. 15. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) (OR).	56
Ryc. 16. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) (RD).	56
Ryc. 17. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie całkowite (OS).	57
Ryc. 18. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (OR).	58
Ryc. 19. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (RD).	58

Ryc. 20. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon po 12, 24 i 36 miesiącach (OR).....	59
Ryc. 21. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon po 12, 24 i 36 miesiącach (RD).....	59
Ryc. 22. Zmiana od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali GHS/QoL oraz funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w 6 tyg. (populacja całkowita).	61
Ryc. 23. Zmiana od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali GHS/QoL oraz funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 w 51 tyg. (populacja całkowita).	61
Ryc. 24. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej połykania, mowy i bólu w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35 w 6 tyg. (populacja całkowita).....	63
Ryc. 25. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej połykania, mowy i bólu w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35 w 51 tyg. (populacja całkowita).....	63
Ryc. 26. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (OR).	66
Ryc. 27. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (RD).....	66
Ryc. 28. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy przeszli operację (OR).	66
Ryc. 29. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy przeszli operację (RD).	66
Ryc. 30. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono cech patomorfologicznych wysokiego ryzyka (OR).....	67
Ryc. 31. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie stwierdzono cech patomorfologicznych wysokiego ryzyka (RD).	67
Ryc. 32. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono cechy patomorfologiczne wysokiego ryzyka (OR).	67
Ryc. 33. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których stwierdzono cechy patomorfologiczne wysokiego ryzyka (RD).	67
Ryc. 34. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy podjęli leczenie adjuwantowe po operacji (OR).	68
Ryc. 35. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy podjęli leczenie adjuwantowe po operacji (RD).....	69
Ryc. 36. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy stosowali cisplatynę w ramach leczenia adjuwantowego (OR).	69
Ryc. 37. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy stosowali cisplatynę w ramach leczenia adjuwantowego (RD).....	70
Ryc. 38. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji (OR).	72
Ryc. 39. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji (RD).....	73
Ryc. 40. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło opóźnienie operacji (OR).	73

Ryc. 41. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło opóźnienie operacji (RD).	74
Ryc. 42. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Eksploracyjne punkty końcowe (Adkins 2025) (OR).	75
Ryc. 43. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Eksploracyjne punkty końcowe (Adkins 2025) (RD).	75
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (OR).	79
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie (RD).	80
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 1 (OR).	84
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 1 (RD).	85
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 2 (OR).	86
Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 2 (RD).	87
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 3 (OR).	88
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 3 (RD).	89
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 4 (OR).	90
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów, cz. 4 (RD).	91
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (OR).	94
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (RD).	95
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 1 (OR).	99
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 1 (RD).	100

Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 2 (OR).	101
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 2 (RD).	102
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 3 (OR).	103
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA, cz. 3 (RD).	103
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup (OR).....	106
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup (RD).....	107
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup, cz. 1 (OR).....	110
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup, cz. 1 (RD).	111
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup, cz. 2 (OR).....	112
Ryc. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup, cz. 2 (RD).....	113
Ryc. 68. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem pembrolizumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS data).....	116

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy skuteczności w populacji CPS-1 w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.....	7
Tab. 2. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.....	8
Tab. 3. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	15
Tab. 4. Wskaźniki epidemiologiczne dla raka wargi, jamy ustnej, ustnej i krtaniowej części gardła oraz krtani u osób w wieku 15+ lat w różnych częściach świata (IARC 2024).	16
Tab. 5. Liczba zachorowań i współczynniki zachorowalności w latach 1999-2022 w Polsce w przypadku ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (KRN Raporty).	19
Tab. 6. Liczba zgonów i współczynniki umieralności w latach 1999-2022 w Polsce w przypadku ICD-10: C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14 i C32 (KRN Raporty).	20
Tab. 7. Epidemiologia nowotworów głowy i szyi w Polsce - liczba nowych zachorowań i zgonów (KRN Raporty).....	21
	
Tab. 9. Sposób i poziom finansowania cisplatyny ze środków publicznych (NFZ).	23
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 15.12.2025 r.	26
Tab. 11. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 15.12.2025 r.	27
Tab. 12. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym HNSCC w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 15.12.2025 r.....	27
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.....	35
Tab. 14. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz. 2.....	35
Tab. 15. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, AOTMiT 2016).	36
Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2024).	37
Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.....	38
Tab. 18. Charakterystyka populacji całkowitej w badaniu KEYNOTE-689.	41
Tab. 19. Charakterystyka pacjentów w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1.	42
Tab. 20. Zestawienie punktów końcowych w badaniu włączonych do analizy.	44
Tab. 21. Przyczyny i liczby chorych, którzy przerwali leczenie w badaniu KEYNOTE-689. .	45
Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 15.12.2025 r.	46

Tab. 23. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 15.12.2025 r.	46
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).	48
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja, nawrót lub zgon).....	50
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło zdarzenie po 12, 24 i 36 miesiącach.	53
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR).	54
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR).	55
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie całkowite (OS).	56
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon.	57
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpił zgon po 12, 24 i 36 miesiącach.	58
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali GH5/QoL w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.	60
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych łącznego wyniku skali dotyczącej funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.	61
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej potykania (pozycje 35-38) w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35.	62
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej mowy (pozycje 46, 53-54) w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35.	62
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689 w populacji CPS-1: PEM+SoC vs SoC. Zmiana od wartości wyjściowych wyniku skali dotyczącej bólu (pozycje 31-34) w kwestionariuszu EORTC QLQ-H&N35.	62
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, którzy przeszli kolejne etapy leczenia.	65
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie operacji.	71
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Przeżycie wolne od przerzutów lokoregionalnych i odległych (Adkins 2025).	74
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Eksploracyjne punkty końcowe (Adkins 2025).	74
Tab. 41. Czas trwania leczenia w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.	76
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem łącznie.	78

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.....	82
Tab. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.	93
Tab. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w czasie leczenia adjuwantowego zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA.....	97
Tab. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Ciężkie zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg MedDRA występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup.	105
Tab. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym występujące u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z grup.	109
Tab. 48. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.	114
Tab. 49. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pembrolizumab.....	116
Tab. 50. Wyniki analizy skuteczności w populacji CPS-1 w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.....	125
Tab. 51. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali leczenie w badaniu KEYNOTE-689: PEM+SoC vs SoC.....	127
Tab. 52. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	132
Tab. 53. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	133
Tab. 54. Spis badań włączonych do przeglądu.	138
Tab. 55. Spis badań wykluczonych.....	139
Tab. 56. Krytyczna ocena badania KEYNOTE-689.	141
Tab. 57. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).	144

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3, 2016.
- APD Keytruda** ██████████ Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
- Bernier 2004** Bernier J, Domete C, Ozzahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giralt J, Maingon P, Rolland F, Bolla M, Cognetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1945-52.
- Bernier 2005** Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozzahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005 Oct;27(10):843-50.
- 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.].
- Choueiri 2021** Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, Hajek J, Symeonides SN, Lee JL, Sarwar N, Thiery-Vuillemin A, Gross-Goupil M, Mahave M, Haas NB, Sawrycki P, Gurney H, Chevreau C, Melichar B, Kopyltsov E, Alva A, Burke JM, Doshi G, Topart D, Oudard S, Hammers H, Kitamura H, Bedke J, Perini RF, Zhang P, Imai K, Willemann-Rogerio J, Quinn DI, Powles T; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021 Aug 19;385(8):683-694.
- 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.]
- Cooper 2004** Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1937-44.
- Eggermont 2018** Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801.
- EHNS-ESMO-ESTRO 2020** Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V; EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-

	ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2020 Nov;31(11):1462-1475.
EMA 2012	European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf [Dostęp: 05.10.2020].
FAERS data	Food and Drug Administration (FDA). FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard. https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2017	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). January - March 2017. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2017a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2017. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp: 07.02.2025 r.]
FDA 2021	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). January - March 2021. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2021a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2021. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2021b	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). July - September 2021. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 05.02.2025 r.]
FDA 2022	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2022. https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 05.02.2025 r.]
Gormley 2022	Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. <i>Br Dent J.</i> 2022 Nov;233(9):780-786.
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.cochrane.org/handbook .
IARC 2025	International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory (GCO). https://gco.iarc.fr/en [dostęp: 17.11.2025 r.]
Imamura 2025	Imamura Y, Kanno M, Fujieda S. Comparative review of KEYNOTE-689 and NIVOPOSTOP trials and their impact on perioperative immunotherapy in

	locally advanced head and neck cancer. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2025 Nov;140:103018.
Jadad 1996	Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control Clin Trials</i> , 1996;17:1-12.
Keytruda EMA	European Medicines Agency (EMA). Keytruda® (pembrolizumab). Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
KRN Raporty	Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 17.11.2025 r.]
Luke 2022	Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, de la Cruz Merino L, Khattak MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Haydon A, Dummer R, Grob JJ, Robert C, Carlino MS, Mohr P, Poklepovic A, Sondak VK, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Diede SJ, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.
Musoro 2023	Musoro JZ. et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. <i>European Journal of Cancer</i> , 2023; 188; 171-182
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.].
O'Brien 2022	O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, Faehling M, Tsuboi M, Lee JS, Nakagawa K, Yang J, Samkari A, Keller SM, Mauer M, Jha N, Stahel R, Besse B, Peters S; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 - PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2022 Oct;23(10):1274-1286.
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.
PRAC 2020	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
PRAC 2021	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-23-26-november-2020-prac_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
PRAC 2024	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording - Extracts from PRAC recommendations on signals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac_en.pdf [dostęp: 05.02.2025 r.]
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 15.12.2025 r.]

PTOK 2014	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Aktualizacja na dzień 07.08.2014. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_01_Nowotwory_nablonkowe_glowy_i_szyi_20140807.pdf [dostęp: 17.11.2025 r.]
Raport EMA	European Medicines Agency (EMA). Keytruda® (pembrolizumab). Assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0150-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 24.02.2025 r.]
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 2020	Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Feb 27;382(9):810-821.
Seiwert 2005	Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-the-art management of locally advanced head and neck cancer. <i>British Journal of Cancer</i> (2005) 92, 1341 - 1348.
Uppaluri 2019	Uppaluri R, Lee NY, Westra W, et al. TPS6090: KEYNOTE-689: Phase 3 Study of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab Combined With Standard of Care in Patients With Resectable, Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Presented at the 2019 ASCO Annual Meeting (American Society of Clinical Oncology); May 31-June 4, 2019; Chicago, Illinois. chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjpcglclefindmkaj/https://uppalurilab.dana-farber.org/uploads/1/2/9/7/129766176/uppaluri_kn689_asco_2019_poster_presented.pdf [dostęp 17.11.2025 r.].
Wakalee 2023	Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, Chen KN, Dooks C, Majem M, Eigendorff E, Martinengo GL, Bylicki O, Rodriguez-Abreu D, Chait JE, Novello S, Yang J, Keller SM, Samkari A, Spicer JD; KEYNOTE-671 Investigators. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Aug 10;389(6):491-503.
Zhou 2024	Zhou T, Huang W, Wang X, Zhang J, Zhou E, Tu Y, Zou J, Su K, Yi H, Yin S. Global burden of head and neck cancers from 1990 to 2019. <i>iScience.</i> 2024 Feb 20;27(3):109282.