



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Keytruda (pembrolizumab)**
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem
narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05,
C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”
Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.3.2026

Data ukończenia: 18 czerwca 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. i Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. i Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. i Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253).

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CDA	Canadian Drug Agency
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIS	cisplatyna
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DMFS	przeżycie wolne od przerzutów odległych (Distant Metastasis-Free Survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EF	stan wolny od zdarzeń
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HNSCC	nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (head and neck squamous cell carcinoma)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IRP	nieuleczalny nawrót / progresja
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LRFS	przeżycie wolne od wznowy miejscowej (Local Recurrence-Free Survival)
L/SR	miejscowy lub uleczalny nawrót
MD	różnica średnich (mean difference)
mPR	duża / istotna odpowiedź patomorfologiczna (major Pathological Response)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCR	całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pathological Complete Response)
PEM	pembrolizumab
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności

PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RT	radioterapia
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SoC	standard terapii
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253).
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	17
4. Ocena analizy klinicznej	18
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	18
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	18
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.1.2. Ocena badań	21
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	21
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	22
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	22
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	26
5. Ocena analizy ekonomicznej	28
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	28
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	28
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	29
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	31
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	31
5.2.2. Wyniki analizy progowej	31
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	31
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	33
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	34
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	36
6. Ocena analizy wpływu na budżet	37
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	37
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	37
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	40
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej (wszystkie linie leczenia)	40
6.2.2. Wyodrębnione wyniki dla leczenia okołoperacyjnego	41
6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	42
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42

6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	45
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	45
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	46
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	48
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	50
10.	Źródła	52

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.02.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2702.2025.11.KKL

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126
- Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa: 1143.0, Pembrolizumab

Proponowana cena zbytu netto:

- 13 039,48 zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51,

00-867 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Keytruda (pembrolizumab) jest zawężone zapisami proponowanego programu lekowego względem wskazania rejestracyjnego.

Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Keytruda, 25 mg/ml, 4ml	13 039,48	14 082,64	14 927,60	14 927,60	bezpłatnie	0
Z RSS							0

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny

Nowotwory nabłonkowe głowy i szyi (ang. *head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC) to heterogenna grupa nowotworów umiejscowionych w górnej części układu oddechowego i pokarmowego. Do tej grupy nowotworów zalicza się nowotwory będące przedmiotem niniejszej analizy, opisane następującymi kodami ICD-10 (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.52 Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi):

C01 – Nowotwór złośliwy nasady języka,

C02 – Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka,

C03 – Nowotwór złośliwy dziąsła,

C04 – Nowotwór złośliwy dna jamy ustnej,

C05 – Nowotwór złośliwy podniebienia,

C06 – Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej,

C09 – Nowotwory złośliwe migdałka,

C10 – Nowotwór złośliwy części ustnej gardła,

C12 – Nowotwór złośliwy schyłku gruszkowatego,

C13 – Nowotwór złośliwy części krtaniowej gardła,

C14 – Nowotwór złośliwy o innym i o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła,

C32 – Nowotwór złośliwy krtani.

Ponad 90% wszystkich przypadków nowotworów nabłonkowych głowy i szyi stanowią raki płaskonabłonkowe o różnym stopniu zróżnicowania, wywodzące się z nabłonka błon śluzowych (PTOK 2014).

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 (KRN). Powyższa grupa nowotworów w 2023 roku stanowiła 3% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory i 4% zgonów z powodu nowotworów.

Zgodnie z danymi KRN przeżycie 5-letnie w grupie chorób ICD-10 C00-C14 w ostatnich latach było na poziomie ok. 45% (względne/standaryzowane) i ok. 37% (obserwowane), natomiast w przypadku raka krtani (ICD-10 C32) 5-letnie przeżycie wynosiło ok. 51% (względne/standaryzowane) i ok. 42% (obserwowane) (KRN).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako technologię alternatywną dla wnioskowanej technologii: schemat: operacja + radioterapia (RT) +/- cisplatyna (CIS). Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów jest zasadny.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Według prof. Macieja Krzakowskiego „przedmiotowa technologia powinna być wykorzystywana w wybranych ośrodkach wysokospecjalistycznych. Wykorzystanie immunoterapii okołoperacyjnej wymaga szczegółowego opracowania planu leczenia i optymalnej synchronizacji poszczególnych metod (immunoterapia – resekcja – radiochemioterapia z immunoterapią). Szczególnie ważne jest dobranie ośrodków chirurgicznych”. Natomiast „problemem może być kwalifikowanie do leczenia chorych przez ośrodki o niedostatecznym doświadczeniu w leczeniu chirurgicznym oraz prowadzeniu immunoterapii”.

Prof. Maciej Krzakowski wskazał, iż największe korzyści z objęcia refundacją pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu odnosić mogą „chorzy z rozpoznaniem raka dna jamy ustnej i języka oraz błony śluzowej policzka”, natomiast „najmniejsze korzyści odnosić mogą chorzy na raka ustnej części gardła”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca oparł AKL na jednym randomizowanym badaniu III fazy KEYNOTE-689 oceniającym okołoperacyjne stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu ze standardowym leczeniem względem samego standardowego leczenia u pacjentów z operacyjnym miejscowo zaawansowanym HNSCC. W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano innych badań pierwotnych odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu, co ogranicza możliwość porównania wyników pomiędzy niezależnymi źródłami oraz uniemożliwia przeprowadzenie ilościowej syntezy wyników.

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej należy zaliczyć:

- niedojrzałość części danych dotyczących skuteczności, zwłaszcza przeżycia całkowitego, dla którego mediany nie zostały jeszcze osiągnięte w czasie pierwszej analizy okresowej;
- brak pełnej publikacji wyników dotyczących jakości życia, mimo że punkty końcowe PRO (ang. *patient reported outcomes*, PROs) były predefiniowane w protokole badania;
- część danych eksploracyjnych pochodziła z doniesień konferencyjnych, co ogranicza możliwość pełnej oceny metodologicznej i zwiększa ryzyko niepełnego raportowania wyników;
- nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną PEM+SoC i SoC.

Wykazano istotnie statystycznie wydłużenie EFS (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) w grupie leczonej PEM+SoC względem SoC – ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było o 30% niższe w grupie badanej niż w grupie komparatora. W 38,3 mies. (mediana) okresie obserwacji, w populacji CPS-1 w grupie PEM+SoC odnotowano 128 zdarzeń związanych z progresją choroby, nawrotem lub zgonem, natomiast w grupie SoC odnotowano ich 156.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja choroby, nawrót lub zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (NNT=11). Również odsetek pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (NNT=13). Natomiast różnice między porównywanymi grupami w zakresie częstości występowania miejscowej progresji lub nawrotu, miejscowej i odległej progresji lub nawrotu oraz zgonu nie osiągnęły istotności statystycznej. Po 36 mies. obserwacji, w grupie PEM+SoC wykazano istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie SoC odsetek chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie (NNT=8).

Istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie PEM+SoC niż w grupie SoC raportowano dużą odpowiedź patomorfologiczną (mPR) (NNT=11) oraz całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR) (NNT=32).

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe całkowite przeżycie w grupie pacjentów leczonych schematem PEM + SoC w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie SoC. Ryzyko zgonu w grupie

PEM+SoC było o 28% niższe niż w grupie SoC. W analizowanym okresie obserwacji nie osiągnięto median OS w żadnym z porównywanych ramion badania. Odnotowano łącznie 234 zgonów, w tym 106 w grupie PEM+SoC oraz 128 w grupie SoC. Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon (w 38,3 mies. okresie obserwacji) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (NNT=14).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie jakości życia.

Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych było istotnie statystycznie o 29% niższe w grupie PEM+SoC w porównaniu z grupą SoC (HR=0,71). Odsetek pacjentów z przerzutami odległymi po 36 miesiącach był istotnie statystycznie niższy w grupie PEM+SoC niż w SoC (NNT=10).

Analiza bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił analizę bezpieczeństwa przeprowadzoną na podstawie badania rejestracyjnego KEYNOTE-689, w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia lub przeszli operację. Oceniano całkowitą liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzenia ≥ 3 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu, a także zdarzenia o podłożu immunologicznym. W badaniu wykazano, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z większą częstością zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym zdarzeń ≥ 3 stopnia niż w ramieniu bez pembrolizumabu, jednak wartości te nie osiągnęły istotności statystycznej. Do najważniejszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w grupie PEM+SoC należały m.in. zaburzenia endokrynologiczne, reakcje skórne oraz zapalenie płuc związane z immunoterapią. W analizie odnotowano również przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym pojedynczy przypadek zapalenia płuc zakończony zgonem.

Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu uznano jednak za zgodny z dotychczas znanym profilem leku i nie zidentyfikowano nowych zagrożeń bezpieczeństwa.

Analiza ekonomiczna

Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności w dożywotnim () lat) horyzoncie czasowym. Wyniki analizy wykazały, że stosowanie pembrolizumabu wraz z terapią standardową (SoC) w miejsce samej terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania PEM+SoC pozostaje jednak niższy od przyjętego progu opłacalności (244 821 zł). Oszacowany ICUR dla porównania PEM+SoC vs SoC wyniósł (bez RSS: 164,38 tys. zł/QALY).

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę PEM+SoC nad SoC w populacji docelowej (badanie KEYNOTE-689), w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej należy wymienić:

- brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W badaniu KEYNOTE-689 mediana okresu obserwacji wynosiła 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.), nie odnaleziono żadnych innych badań, w tym badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy też podkreślić, że pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym HNSCC został zarejestrowany 24.10.2025 r.;
- w modelowaniu wnioskodawcy pembrolizumab jest stosowany zarówno we wnioskowanym leczeniu okołoperacyjnym oraz w ramach kolejnych linii leczenia (zgodnie z aktualnie obowiązującym programem leczenia B.52 w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi). W związku z tym, uwzględnianie w oszacowaniach RSS dla wnioskowanej technologii wpływa jednocześnie na wyniki kosztów stosowania komparatora;
- założenie, iż w kolejnej linii leczenia, u pacjentów z nawrotem miejscowym lub uleczalnym (stan L/SR w modelu wnioskodawcy) jedynie) pacjentów w grupie PEM+SoC i) pacjentów w grupie SoC będzie stosowało terapie systemowe”;
- w modelowaniu zastosowano korektę połowy cyklu, co zdaniem analityków Agencji, przy długości cyklu wynoszącym tydzień nie ma uzasadnienia.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, wykorzystując model elektroniczny wnioskodawcy, w ramach których uwzględniono: cenę niwolumabu z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA;

a także cenę pembrolizumabu z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ, która ze względu na bezpłatny dostęp do pembrolizumabu dla pacjentów w ramach programu lekowego – odpowiada także perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent)

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach (100% pacjentów leczonych SoC, tj. operacja + radioterapia ± cisplatyna);
- scenariusz nowy, w którym założono finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z SoC w okołooperacyjnym leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.52 i przejmowanie rynku SoC.

Wnioskodawca przyjął założenie, że wśród całkowitej populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu (■ pacjentów rocznie) – leczenie pembrolizumabem podejmie ■ pacjentów w I roku ■ w II roku.

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których udział PEM+SoC w rynku wynosił ■, a także ■. W odpowiedzi na wezwanie Agencji o uzupełnienie analiz, Wnioskodawca przedstawił również kolejny wariant analizy wrażliwości, zwiększający udziały PEM+SoC w rynku do ■.

Podstawowy wariant wyników przedstawionych przez Wnioskodawcę obejmuje koszty całej ścieżki terapeutycznej leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, które mogłyby wystąpić w czasie trwania analizowanego 2 letniego horyzontu czasowego. Oznacza to, iż wyniki uwzględniają zarówno koszty pierwszej linii leczenia (leczenie okołooperacyjne), jak i koszty kolejnych linii leczenia (nie objęte wnioskiem).

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją pembrolizumabu w ramach leczenia okołooperacyjnego raka głowy i szyi związane byłoby z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego na poziomie 34,9 mln zł i 104,7 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy, w wariantcie bez RSS. Z kolei przy uwzględnieniu wariantu z RSS, wydatki płatnika publicznego wynosiłyby ■ i ■, odpowiednio w I i II roku analizy.

W odpowiedzi na wezwanie Agencji o uzupełnienie analiz, Wnioskodawca wyodrębnił w modelu wariant wyników analizy wpływu na budżet uwzględniający tylko koszty pierwotnego leczenia okołooperacyjnego, bez uwzględnienia kolejnych linii leczenia (tj. wyodrębniono koszty bezpośrednio odpowiadające wnioskowanemu rozszerzeniu programu lekowego). Brak uwzględnienia kosztów kolejnych linii leczenia w modelu wpłynęło na zwiększenie prognozowanych wydatków NFZ o 16,9% w I roku i 16,3% w II roku, w stosunku do wariantu podstawowego (w wariantcie bez RSS). W wariantcie uwzględniającym RSS, wydatki wzrosły o odpowiednio o ■ w stosunku do wariantu podstawowego.

Głównym ograniczeniem wpływającym na niepewność wyników analizy wpływu na budżet są wątpliwości odnośnie przyszłej struktury rynku wynikające z przejmowania udziałów przez terapię PEM+SOC. Jak wskazują wyniki analizy wrażliwości – przyjęcie założenia wzrostu udziału PEM + SOC w rynku do ■ w I roku spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o ■ w porównaniu do wyników analizy podstawowej.

Ponadto, dodatkowym źródłem niepewności są uwzględnione w modelu koszty kolejnych linii leczenia. Niepewność ta wynika m.in. z wykorzystania niepublikowanych danych a badania KEYNOTE-689, które nie odpowiadają w pełni warunkom polskiego systemu ochrony zdrowia i nie pochodzą z analizy objętej protokołem badania.

Z uwagi na utratę wyłączności rynkowej w lipcu bieżącego roku przez lek Keytruda - na Obwieszczeniu MZ z dnia 18.06.2026 r. dokonano obniżenia ceny wnioskowanej technologii. W ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła wariant wyników uwzględniających przedmiotową aktualizację: przy uwzględnieniu obniżonej ceny pembrolizumabu, wydatki płatnika publicznego wynosiłyby 25,4 mln zł i 77,9 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy (wariant bez RSS, w ramach obliczeń własnych nie zmodyfikowano ceny z RSS).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (NICE 2026), w tym 1 warunkową (CDA 2025). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie przeżycia i czasu do pogorszenia się stanu pacjenta. W rekomendacji warunkowej wskazano na konieczność obniżenia ceny leku, a także wskazano, iż pembrolizumab powinien być stosowany u pacjentów z nowozdiagnozowanym HNSCC (wyjątki mogą stanowić pacjenci z resekcyjną wznową po ≥ 6 mies. po wcześniejszym leczeniu) i w stosunkowo dobrym stanie sprawności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Celem podlegającego ocenie wniosku refundacyjnego jest rozszerzenie istniejącego programu lekowego B.52. *Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)* o pacjentów z resekcyjnym, nieprzerzutowym rakiem płaskonabłonkowym obszaru głowy i szyi, którzy kwalifikują się do immunoterapii okołoperacyjnej.

Aktualnie w ramach programu lekowego B.52 refundowane jest leczenie immuno-onkologiczne pembrolizumabem oraz niwolumabem u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem obszaru głowy i szyi. Wnioskowane rozszerzenie programu lekowego polega więc na wprowadzeniu pembrolizumabu do leczenia okołoperacyjnego, tj. jako terapii stosowanej na wcześniejszym etapie choroby.

W konsekwencji, wprowadzenie immunoterapii okołoperacyjnej zmieni kontekst stosowania obecnie refundowanych terapii immunologicznych w chorobie nawrotowej lub przerzutowej. U części pacjentów, u których po zakończeniu leczenia okołoperacyjnego wystąpi nawrót choroby lub przerzuty, zastosowanie pembrolizumabu albo niwolumabu w ramach dalszego leczenia systemowego będzie oznaczało ponowne zastosowanie immunoterapii, a nie jak dotychczas - zastosowanie pierwszorazowe.

Jest to o tyle istotne, iż aktualne kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem i niwolumabem w ramach programu lekowego B.52 nie umożliwiają stosowania wcześniejszej immunoterapii. Stąd, w celu zachowania ciągłości ścieżki terapeutycznej tj. możliwości ponownej immunoterapii w przypadku potencjalnego wystąpienia wznowy/progresji po wcześniejszej immunoterapii okołoperacyjnej – w ramach uzgodnionego programu lekowego Wnioskodawca zaproponował modyfikację kryteriów kwalifikacji dla obecnie refundowanego leczenia pembrolizumabem i niwolumabem.

Należy jednak podkreślić, że zaproponowane zmiany w programie lekowym wykraczają poza zakres wnioskowanej terapii, gdyż dotyczą kryteriów kwalifikacji dla leków w kolejnych liniach leczenia.

Szczegóły powyższych zmian przedstawiono w rozdziale 7. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

Dodatkowa prośba ze Zlecenia MZ

W ramach zlecenia MZ zwrócono się dodatkowo o zajęcie stanowiska w sprawie zasadności zastosowania – w świetle dostępnych dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych – ponownej immunoterapii w I lub II linii leczenia systemowego płaskonabłonkowych nowotworów obszaru głowy i szyi po wcześniejszym leczeniu okołoperacyjnym z wykorzystaniem immunoterapii. Prośba obejmuje również odniesienie się do ewentualnego ograniczenia liczby cykli immunoterapii w dalszym leczeniu systemowym.

W odpowiedzi na powyższe zagadnienie istotne znaczenie ma kontekst zaproponowanych zmian w programie lekowym przedstawiony w rozdziale 7. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

Aktualnie dostępne dane kliniczne dotyczące ponownego zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych immunologicznych po wcześniejszej immunoterapii okołoperacyjnej w płaskonabłonkowym raku głowy i szyi są ograniczone. Wynika to przede wszystkim z faktu, że wykorzystanie immunoterapii w leczeniu neoadiuwantowym i adiuwantowym stanowi stosunkowo nowy kierunek terapeutyczny, pozostający nadal przedmiotem badań klinicznych.

Jedynym zidentyfikowanym źródłem danych odnoszących się do kolejnych terapii immuno-onkologicznych po leczeniu okołoperacyjnym jest niepublikowany raport statystyczny z badania KEYNOTE-689, przygotowany na potrzeby złożenia wniosku refundacyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że badanie KEYNOTE-689 nie zostało zaprojektowane w celu oceny skuteczności ponownej immunoterapii po wcześniejszym leczeniu pembrolizumabem. Celem badania była ocena zastosowania pembrolizumabu w leczeniu neoadiuwantowym i adiuwantowym w porównaniu ze standardową opieką, która obejmowała zabieg operacyjny oraz adiuwantową radioterapię +/- cisplatynę.

Odnosząc się do kwestii ewentualnego ograniczenia liczby cykli immunoterapii w leczeniu systemowym po wcześniejszej immunoterapii okołoperacyjnej, należy stwierdzić, że obecnie brak jest dowodów naukowych uzasadniających takie ograniczenie. Dostępne dane nie pozwalają zatem na określenie, czy u pacjentów wcześniej leczonych immunoterapią okołoperacyjną należałoby stosować krótszy czas leczenia, mniejszą liczbę

cykli albo inne zasady kontynuacji terapii niż u pozostałych pacjentów leczonych z powodu nawrotowej lub przerzutowej choroby

Nie odnaleziono także wytycznych praktyki klinicznej, które odnosiłyby się bezpośrednio do ponownego zastosowania immunoterapii u pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem obszaru głowy i szyi po wcześniejszym leczeniu okołoperacyjnym z wykorzystaniem inhibitora punktu kontrolnego. Podobnie Charakterystyki Produktów Leczniczych: Keytruda (ChPL Keytruda) i Opdivo (ChPL Opdivo) nie zawierają informacji dotyczących ponownego zastosowania pembrolizumabu lub niwolumabu po zakończonej immunoterapii okołoperacyjnej.

Uwagi dodatkowe

W listopadzie 2025 r. EMA dopuściła stosowanie pembrolizumabu w formie podskórnej we wszystkich wskazaniach, w których zarejestrowany jest pembrolizumab w formie do podania dożylnego.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol., GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02, leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Droga podania	wlew dożylny
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy KEYTRUDA 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. Produkt leczniczy KEYTRUDA 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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Pembrolizumab w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani 1.1 Leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi – leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym; 1.1.1. Kryteria kwalifikacji 1) histologicznie potwierdzony, nieprzerzutowy, płaskonabłonkowy nowotwór: a) ustnej części gardła stopnia III T4 (N0-N2) p16+, lub b) ustnej części gardła stopnia III/IVA p16–, lub c) jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani stopnia III/IVA (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego); 2) możliwość przeprowadzenia resekcji chirurgicznej; 3) chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii płaskonabłonkowego raka regionu głowy i szyi; 4) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji WHO lub ECOG; 5) ekspresja CPS ≥ 1; 6) wiek powyżej 18. roku życia; 7) wykluczenie współwystępowania chorób o istotnym klinicznie znaczeniu bez możliwości kontroli za pomocą właściwego leczenia; 8) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1., niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; 9) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią; 10) nieobecność przeciwwskazań: a) a) w przypadku monoterapii: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, b) b) w przypadku terapii skojarzonej: brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii opartej na cisplatynie, zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych), w celu zapewnienia kontynuacji leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do tego programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	▪ Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. (EMA) ▪ Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	▪ Czerniak; ▪ Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP); ▪ Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, malignant pleural mesothelioma); ▪ Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma); ▪ Rak urotelialny; ▪ <u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi</u> (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)

	- o Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; - o Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1; - o Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. ▪ Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma); ▪ Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient); ▪ Rak przełyku; ▪ Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer); ▪ Rak endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma); ▪ Rak szyjki macicy; ▪ Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction); ▪ Rak dróg żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma); ▪ Rak jajnika
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u> Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Keytruda, wnioskowany program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <https://www.nccn.org/>,
- National Cancer Institute (ACI): <https://www.cancer.gov/>,
- European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>,
- Polskie Towarzystwo onkologii klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 22.05.2026 r. Ograniczono je do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji pembrolizumabu w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, tj. po 24.10.2025 r. Odnaleziono i włączono do niniejszej AWA tylko jeden dokument wytycznych: NCCN z 2026 r. (wersja 1.2026).

Wytyczne NCCN wskazują na możliwość stosowania leczenia skojarzonego. Może ono obejmować zabieg chirurgiczny, radioterapię oraz chemioterapię. W zależności od sytuacji klinicznej możliwe jest także okołooperacyjne zastosowanie pembrolizumabu lub jego pominięcie. Decyzja zależy od lokalizacji guza, stopnia zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego pacjenta.

W odniesieniu do wskazań objętych programem lekowym, czyli leczenia płaskonabłonkowego raka:

- a) ustnej części gardła w stopniu III T4 (N0–N2) p16+,
- b) ustnej części gardła w stopniu III/IVA p16–,
- c) jamy ustnej, krtaniowej części gardła lub krtani w stopniu III/IVA (z wykluczeniem raka typu nosogardłowego),

zalecanym postępowaniem jest leczenie skojarzone: połączenie leczenia operacyjnego z radioterapią, chemioterapią oraz immunoterapią z wykorzystaniem pembrolizumabu. Preferowane są schematy z wykorzystaniem cisplatyny – zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z innymi lekami. W określonych sytuacjach możliwe jest także zastosowanie schematów niezawierających cisplatyny.

Najważniejsze informacje zawarte w wytycznych NCCN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia raka głowy i szyi

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2.2026 (USA/Świat)	<u>Wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu raka głowy i szyi</u>
	<u>Jama ustna (stopień zaawansowania T3 N0, T1-3, N1-3, T4a, N0-3):</u> W przypadku raka jamy ustnej w stopniu zaawansowania T3N0, T1–3N1–3 oraz T4aN0–3 postępowaniem preferowanym pozostaje leczenie chirurgiczne obejmujące resekcję guza pierwotnego z jednoczasową ipsilateralną lub bilateralną limfadenektomią szyjną, przy czym w przypadku zajęcia węzłów chłonnych N2c zalecana jest obustronna dyssekcja szyi. U chorych z dodatnią ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), z wyłączeniem stadium N3, można rozważyć zastosowanie neoadiuwantowego pembrolizumabu lub kwalifikację do badań klinicznych. Postępowanie uzupełniające uzależnione jest od obecności niekorzystnych czynników patologicznych, do których należą między innymi przekroczenie torebki węzła chłonnego (ang. <i>extranodal extension</i> (ENE)), dodatnie lub bliskie marginesy chirurgiczne, zaawansowanie pT3–pT4, pN2–pN3, naciekanie okołonerwowe oraz inwazja naczyń chłonnych lub krwionośnych. W przypadku braku niekorzystnych cech patologicznych można rozważyć pooperacyjną radioterapię, natomiast obecność ENE i/lub dodatnich marginesów stanowi wskazanie do jednoczasowej chemioradioterapii opartej preferencyjnie na cisplatynie. W sytuacji dodatnich marginesów chirurgicznych należy rozważyć reoperację, jeśli jest technicznie możliwa. U pacjentów leczonych neoadiuwantowym pembrolizumabem zalecane jest pooperacyjne leczenie skojarzone obejmujące radioterapię z pembrolizumabem, a w przypadku ENE i/lub dodatnich marginesów także z cisplatyną, następnie kontynuowane w postaci leczenia adiuwantowego pembrolizumabem (kategoria dowodów 2A).
	<u>Ustna część gardła (p16, stopień zaawansowania T3-4a N0-1, T1-4a N2-3):</u> W przypadku płaskonabłonkowego raka ustnej części gardła p16-ujemnego w stopniu zaawansowania T3-4aN0-1 oraz T1-4aN2-3 standardowe postępowanie obejmuje radykalną jednoczasową chemioradioterapię opartą preferencyjnie na cisplatynie lub leczenie chirurgiczne polegające na resekcji guza pierwotnego z ipsilateralną bądź bilateralną limfadenektomią szyjną, a następnie odpowiednio dobranym leczeniem uzupełniającym. W guzach zlokalizowanych w obrębie podstawy języka, tylnej ściany gardła lub podniebienia miękkiego należy rozważyć obustronne leczenie układu chłonnego szyi. U chorych z dodatnią ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), z wyjątkiem stadium N3, możliwe jest zastosowanie neoadiuwantowego pembrolizumabu, natomiast indukcyjna chemioterapia pozostaje opcją kategorii dowodów 3 i może być kontynuowana radioterapią lub chemioradioterapią. Alternatywę stanowi kwalifikacja do badań klinicznych. Postępowanie pooperacyjne uzależnione jest od obecności niekorzystnych czynników patologicznych, do których należą torebki węzła chłonnego (ang. <i>extranodal extension</i> (ENE)), dodatnie lub bliskie marginesy chirurgiczne, zaawansowanie pT3–pT4, pN2–pN3, zajęcie węzłów chłonnych poziomów IV–V, naciekanie okołonerwowe oraz inwazja naczyń chłonnych lub krwionośnych. Obecność ENE i/lub dodatnich marginesów stanowi wskazanie do pooperacyjnej jednoczasowej chemioradioterapii, natomiast przy innych czynnikach ryzyka zalecana jest radioterapia uzupełniająca z możliwością rozważenia chemioradioterapii. U pacjentów uprzednio leczonych neoadiuwantowym pembrolizumabem rekomendowane jest pooperacyjne leczenie skojarzone obejmujące radioterapię z pembrolizumabem, a w przypadku ENE i/lub dodatnich marginesów także z cisplatyną, następnie kontynuowane w postaci leczenia adiuwantowego pembrolizumabem.
	<u>Ustna część gardła (p16+, stopień zaawansowania T4 N0-3):</u> W przypadku płaskonabłonkowego raka ustnej części gardła HPV-zależnego/p16-dodatniego w stopniu zaawansowania T4N0–3 standardowym postępowaniem terapeutycznym jest radykalna jednoczasowa chemioradioterapia, preferencyjnie oparta na cisplatynie, która pozostaje metodą preferowaną szczególnie u chorych z miejscowo zaawansowaną chorobą oraz wysokim ryzykiem przekroczenia torebki węzła chłonnego lub obecnością pakietów węzłowych. Alternatywnie możliwe jest leczenie chirurgiczne obejmujące resekcję guza pierwotnego wraz z ipsilateralną lub bilateralną limfadenektomią szyjną, jednak w przypadkach klinicznie jawnego ENE, węzłów nieruchomych lub pakietów węzłowych postępowanie operacyjne nie jest rekomendowane, a preferowaną metodą pozostaje chemioradioterapia radykalna. Dopuszczalną opcję stanowi także indukcyjna chemioterapia, będąca rekomendacją kategorii dowodów 3, po której stosuje się radioterapię lub chemioradioterapię, ewentualnie kwalifikację do badań klinicznych. Leczenie pooperacyjne uzależnione jest od obecności niekorzystnych czynników patologicznych, takich jak <i>extranodal extension</i>, dodatnie lub bliskie marginesy chirurgiczne (<3 mm), zaawansowanie pT3–pT4, mnogie przerzuty węzłowe, obecność węzłów >3 cm, zajęcie poziomów IV–V, naciekanie okołonerwowe oraz inwazja naczyń chłonnych lub krwionośnych. Obecność ENE i/lub dodatnich marginesów stanowi wskazanie do pooperacyjnej jednoczasowej chemioradioterapii, natomiast przy innych czynnikach ryzyka zalecana jest pooperacyjna radioterapia z możliwością rozważenia leczenia skojarzonego. W guzach zlokalizowanych w obrębie podstawy języka, tylnej ściany gardła lub podniebienia miękkiego należy rozważyć obustronne leczenie układu chłonnego szyi.

	Krtaniowa część gardła (stopień zaawansowania T2-3 N0-3, T1 N+): W przypadku raka krtaniowej części gardła w stopniu zaawansowania T2–3N0–3 oraz T1N+ standardowe postępowanie obejmuje radykalną jednoczasową chemioradioterapię, preferencyjnie opartą na cisplatynie, albo leczenie chirurgiczne polegające na częściowej lub całkowitej laryngofaryngotomii z ipsilateralną lub bilateralną limfadenektomią szyjną, z możliwością wykonania tyreoidektomii oraz dyssekcji węzłów przedtchawiczych oraz przytchawiczych. U chorych z dodatnią ekspresją PD-L1 (CPS ≥ 1), z wyłączeniem stadium T2N0 i T1–3N3, można rozważyć zastosowanie neoadiuwantowego pembrolizumabu. Dopuszczalną opcję terapeutyczną stanowi również indukcyjna chemioterapia z dalszym postępowaniem uzależnionym od odpowiedzi na leczenie, obejmującym radioterapię, chemioradioterapię lub leczenie operacyjne, a także kwalifikacja do badań klinicznych. W przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi po indukcyjnej chemioterapii możliwe jest kontynuowanie leczenia zachowawczego z zastosowaniem radioterapii lub chemioradioterapii, natomiast brak odpowiedzi stanowi wskazanie do leczenia chirurgicznego lub postępowania jak w chorobie nieresekcyjnej. Leczenie pooperacyjne uzależnione jest od obecności niekorzystnych czynników patologicznych, takich jak przekroczenie torebki węzła chłonnego, dodatnie lub bliskie marginesy chirurgiczne, zaawansowanie pT3–pT4, pN2–pN3, naciekanie okołonerwowe oraz inwazja naczyń chłonnych lub krwionośnych. Obecność ENE i/lub dodatnich marginesów stanowi wskazanie do pooperacyjnej jednoczasowej chemioradioterapii, natomiast przy innych czynnikach ryzyka zalecana jest pooperacyjna radioterapia z możliwością rozważenia leczenia skojarzonego (kategoria dowodów 2A). Skala dowodów NCCN: Kategoria 1 – wysokiej jakości dowody + jednomyślna zgoda ekspertów; Kategoria 2A – niższej jakości dowody + jednomyślna zgoda ekspertów; Kategoria 2B – niższej jakości dowody + brak pełnej jednomyślności (część ekspertów ma odmienne zdanie); Kategoria 3 – dowody dowolnej jakości, ale istotne różnice zdań wśród ekspertów.
--	---

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Schemat: operacja + RT +/- CIS	TAK	„Zgodnie z wytycznymi klinicznymi [redacted] schemat operacja + RT $\pm$ CT (przy czym w ramach chemioterapii najczęściej zalecana jest cisplatyna; m.in. NCCN 2025, PTOK 2024) zostanie w największym stopniu zastąpiony przez terapię PEM + operacja + RT $\pm$ CIS + PEM. W związku z powyższym, w niniejszej analizie komparator dla PEM + operacja + RT $\pm$ CIS + PEM stanowi schemat operacja + RT $\pm$ CIS”.	Wybór zasadny.

Skróty: RT – radioterapia; CIS - cisplatyna

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy Wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu 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.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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 .”	Pacjenci niespełniający kryteriów włączenia, a także: badania przeprowadzone w populacji, gdzie chorzy rasy kaukaskiej stanowili <50%;	Bez uwag
Interwencja	„Pembrolizumab 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).”	„Inne, w tym badania porównujące inne dawki lub inne schematy leczenia pembrolizumabem niż zdefiniowane w ChPL Keytruda.”	Bez uwag
Komparatory	operacja + RT $\pm$ CIS (SoC).	Inne schematy leczenia	Bez uwag
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> • 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. <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane o dużym nasileniu, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zgony.”	Badania opisujące inne punkty końcowe, w tym: • „badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych; • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;”	Bez uwag
Typ badań	„Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: • prospektywne, • randomizowane, • z grupą kontrolną.”	„Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria: • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);	Bez uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		• badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, a nie pełnotekstowej publikacji;"	
Inne kryteria	„Dostęp do pełnej treści publikacji.”	„Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej”	Bez uwag

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Przegląd systematyczny przedstawiony przez Wnioskodawcę należy uznać za poprawny pod względem metodologicznym oraz adekwatny do analizowanego problemu decyzyjnego. Wyszukiwanie przeprowadzono w kluczowych bazach bibliograficznych, tj. MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library, a także rozszerzono je o przegląd rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov i Clinicaltrialsregister.eu). Zakres źródeł był zgodny z wymaganiami dla systematycznych przeglądów badań klinicznych i pozwalał na identyfikację badań.

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie pierwotne – KEYNOTE-689, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo okołoperacyjnego stosowania pembrolizumabu u chorych na płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w porównaniu ze standardowym leczeniem (chirurgia ± radioterapia ± cisplatyna), opisane w publikacji pełnotekstowej (Uppaluri 2025). Uwzględniono również trzy abstrakty konferencyjne dotyczące tego samego badania (Uppaluri 2025, Lee 2025, Adkins 2025), które posłużyły do opracowania eksploracyjnych punktów końcowych.

- KEYNOTE-689 to otwarte, randomizowane badanie III fazy obejmujące 714 dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany, nieprzerzutowy, miejscowo zaawansowanym (stadium III–IVA) rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, kwalifikujących się do leczenia operacyjnego (większość z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1). Chorych przydzielono do grupy pembrolizumab + standardowe leczenie (PEM+SoC) lub samego SoC. Mediana obserwacji wyniosła 38,3 miesiąca. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), a drugorzędowe obejmowały m.in. mPR, pCR, całkowite przeżycie (OS) oraz bezpieczeństwo; analizowano także jakość życia i wybrane punkty eksploracyjne, w tym przerzuty odległe.

Nie odnaleziono natomiast opracowań wtórnych ani badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, co należy wiązać z niedawną publikacją wyników badania oraz świeżą rejestracją analizowanego wskazania.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego Agencji nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia.

Szczegółowy opis najważniejszych zapisów badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
KEYNOTE-689 Źródło finansowania: MSD	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, otwarte, badanie kliniczne fazy III z randomizacją, prowadzone równolegle, 192 ośrodki w 24 krajach (w tym Polska) • hipoteza: <i>superiority</i> • Mediana okresu obserwacji: 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.)	Grupa: • PEM+SoC: N=363 • SoC: N= 351	<u>Kryteria włączenia:</u> • „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	<u>Pierwszorzędowy:</u> • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS) * <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> • duża odpowiedź patomorfologiczna**, • całkowita odpowiedź patomorfologiczna**, • przeżycie całkowite (OS); • zdarzenia niepożądane.

			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 świeżej biopsji guza (niepo napromienianego) do centralnej analizy PD-L1 przed randomizacją (biopsja cienkoigłowa niewystarczająca; w razie potrzeby wymagane ponowne pobranie). • Posiadanie wyniku badania HPV (p16 IHC) dla raka ustnej części gardła lub jego wykonanie centralnie; dodatni wynik = $\geq 70\%$ silnego barwienia; inne lokalizacje nie wymagają testu.* 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 neutrofilii (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. • 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 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." <u>Kryteria wykluczenia:</u> Liczne. Szczegółowo opisane w Tabeli 17. w AKL Wnioskodawcy	
--	--	--	--	--

* 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.;

** 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).

Wykaz skrótów: 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.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2. w AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Jakość metodologiczną badania oceniono przy użyciu skali Jadad oraz narzędzia Cochrane Risk of Bias. W ocenie Jadad badanie uzyskało 3 punkty (z pięciu możliwych do uzyskania), co odpowiada umiarkowanej jakości metodologicznej. Obniżenie punktacji wynikało wyłącznie z braku zaślepienia. Według oceny Cochrane większość domen charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego, w tym randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, kompletność danych oraz selektywność raportowania wyników. Nieznane ryzyko błędu przypisano domenie dotyczącej zaślepienia pacjentów i badaczy ze względu na otwarty charakter badania, a także kategorii „inne czynniki” z uwagi na finansowanie badania przez producenta leku.

Otwarty charakter badania był konsekwencją uwarunkowań metodologicznych, które uniemożliwiały zastosowanie pełnego zaślepienia, co zostało odpowiednio uzasadnione przez wnioskodawcę. W szczególności wynikało to z odmiennych profili toksyczności immunoterapii i chemioterapii oraz różnic w czasie trwania leczenia. Jednocześnie należy podkreślić, że najważniejsze punkty końcowe związane ze skutecznością, takie jak przeżycie wolne od zdarzeń oraz odpowiedź patomorfologiczna, oceniano w ramach zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego. Dodatkowo przeżycie całkowite jest punktem końcowym o charakterze obiektywnym, mniej podatnym na wpływ braku zaślepienia. Populacja badania była reprezentatywna dla populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. W badaniu uczestniczyli dorośli chorzy z nowo rozpoznanym, miejscowo zaawansowanym, operacyjnym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, głównie pacjenci z ekspresją PD-L1 CPS ≥ 1 . Charakterystyka demograficzna i kliniczna była zrównoważona pomiędzy grupami, a zastosowane dawkowanie pembrolizumabu odpowiadało schematowi terapeutycznemu zgodnemu z ChPL.

Do głównych ograniczeń badania wskazanych przez Wnioskodawcę (szczegółowo opisane w rozdziale 8. AKL Wnioskodawcy) należy zaliczyć:

- niedojrzałość części danych dotyczących skuteczności, zwłaszcza przeżycia całkowitego, dla którego mediany nie zostały jeszcze osiągnięte w czasie pierwszej analizy okresowej;
- brak pełnej publikacji wyników dotyczących jakości życia, mimo że punkty końcowe PRO (ang. *patient reported outcomes*, PROs) były predefiniowane w protokole badania;
- część danych eksploracyjnych pochodziła z doniesień konferencyjnych, co ogranicza możliwość pełnej oceny metodologicznej i zwiększa ryzyko niepełnego raportowania wyników;
- nie odnaleziono badań porównujących efektywność praktyczną PEM+SoC i SoC.

Całościowo badanie KEYNOTE-689 należy ocenić jako wiarygodne i metodologicznie poprawne randomizowane badanie III fazy o stosunkowo wysokiej jakości dowodów klinicznych. Pomimo wskazanych ograniczeń ryzyko istotnego wypaczenia wyników wydaje się ograniczone, a uzyskane dane mogą stanowić podstawę do oceny skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Synteza wyników w AKL Wnioskodawcy została przeprowadzona w sposób poprawny i przejrzysty. Wnioskodawca oparł analizę na jednym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy KEYNOTE-689, dotyczącym stosowania pembrolizumabu w okołoperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa oraz wybranych punktów końcowych związanych z jakością życia i nawrotami choroby. Dane opisano zarówno dla całej populacji badania, jak i dla populacji CPS ≥ 1 odpowiadającej populacji refundacyjnej.

Ze względu na zidentyfikowanie tylko 1 badania spełniającego kryteria włączenia odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W badaniu KEYNOTE-689 zastosowanie pembrolizumabu w schemacie okołoperacyjnym wiązało się z wydłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń oraz zmniejszeniem ryzyka zgonu w porównaniu ze standardowym leczeniem. Korzystne wyniki obserwowano również dla odpowiedzi patomorfologicznych – zarówno duża odpowiedź patomorfologiczna (mPR), jak i całkowita odpowiedź patomorfologiczna (cPR) występowały częściej u pacjentów leczonych pembrolizumabem. Leczenie PEM+SoC wiązało się także z mniejszym ryzykiem występowania przerzutów odległych. W zakresie jakości życia nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami leczenia. Wyniki oceniano z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-H&N35.

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Ocena była przeprowadzana przez zaślepiiony niezależny przegląd centralny (ang. blinded independent central review, BICR) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Jako zdarzenie nie było uznawane stwierdzenie obecności drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego.

Wykazano istotnie statystycznie wydłużenie EFS w grupie leczonej PEM+SoC względem SoC – ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było o 30% niższe w grupie badanej niż w grupie komparatora.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) – PEM+SoC vs SoC, populacja CPS-1 [KEYNOTE-689]

Punkt końcowy	Mediana [95% CI]		HR [95% CI]	p
	PEM+SoC N=347	SoC N=335		
EFS (mies.)	59,7 [37,9; NR]	29,6 [19,5; 41,9]	0,70 [0,55; 0,89]	0,003

Wykaz skrótów: NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*).

W 38,3 mies. (mediana) okresie obserwacji, w populacji CPS-1 w grupie PEM+SoC odnotowano 128 zdarzeń związanych z progresją choroby, nawrotem lub zgonem, natomiast w grupie SoC odnotowano ich 156.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (progresja choroby, nawrót lub zgon) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (NNT=11). Również odsetek pacjentów, u których wystąpiły przerzuty odległe był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (NNT=13). Natomiast różnice między porównywanymi grupami w zakresie częstości występowania miejscowej progresji lub nawrotu, miejscowej i odległej progresji lub nawrotu oraz zgonu nie osiągnęły istotności statystycznej.

Po 36 mies. obserwacji, w grupie PEM+SoC wykazano istotnie statystycznie mniejszy niż w grupie SoC odsetek chorych, u których nie wystąpiło zdarzenie (NNT=8).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności: występowanie zdarzeń (progresja, nawrót lub zgon) – PEM+SoC vs SoC, populacja CPS-1 [KEYNOTE-689]

Punkt końcowy		n		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		PEM+SoC N=347	SoC N=335			
Zdarzenia	łącznie	128	156	0,67 [0,49; 0,91] p=0,01	-0,10 [-0,17; -0,02] p=0,01	11 [6; 44]
	miejscowa progresja lub nawrót	37	37	0,96 [0,59; 1,56] NS	-0,00 [-0,05; 0,04] NS	n.d.

Punkt końcowy		n		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
		PEM+SoC N=347	SoC N=335			
	miejsowa i odległa progresja lub nawrót	4	6	0,64 [0,18; 2,29] NS	-0,01 [-0,02; 0,01] NS	n.d.
	przerzuty odległe	24	51	0,41 [0,25; 0,69] p=0,007	-0,08 [-0,13; -0,04] p=0,0005	13 [8; 28]
	zgon	63	62	0,98 [0,66; 1,44] NS	-0,004 [-0,06; 0,05] NS	n.d.
Brak wystąpienia zdarzenia; okr. obs.: 36 mies.		202	150	1,72 [1,27; 2,33] p=0,0005	0,13 [0,06; 0,21] p=0,0004	8 [5; 17]

Szczegółowe wyniki dotyczące EFS znajdują się w rozdziale 5.1. AKL Wnioskodawcy

Odpowiedź patomorfologiczna

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 (mPR) (NNT=11).

W populacji pacjentów z CPS ≥ 1 , całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR) istotnie statystycznie częściej obserwowano w grupie otrzymującej PEM + SoC w porównaniu z grupą SoC (NNT=32).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź patomorfologiczna – PEM+SoC vs SoC, populacja CPS-1 [KEYNOTE-689]

Punkt końcowy	n (%) [95% CI]		MD [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
	PEM+SoC N=347	SoC N=335				
mPR	34 (9,8%) [6,9; 13,4]	0 (0,0%) [0,0; 1,1]	9,8 [7,0; 13,3] p<0,001	73,84 [4,51; 1209,54] p=0,003	0,10 [0,07; 0,13] p<0,00001	11 [8; 16]
pCR	11 (3,2%) [1,6; 5,6]	0 (0,0%) [0,0; 1,1]	3,1 [1,6; 5,6] p<0,001	22,93 [1,35; 390,71] p=0,03	0,03 [0,01; 0,05] p=0,001	32 [20; 81]

Wyniki dla ww. punktów końcowych szczegółowo opisane zostały w rozdz. 5.2. i 5.3. w AKL Wnioskodawcy.

Przeżycie całkowite (OS)

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie dłuższe całkowite przeżycie w grupie pacjentów leczonych schematem PEM + SoC w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie SoC. Ryzyko zgonu w grupie PEM+SoC było o 28% niższe niż w grupie SoC. W analizowanym okresie obserwacji nie osiągnięto median OS w żadnym z porównywanych ramion badania.

Przebieg krzywych Kaplana–Meiera wskazuje na ich wczesną separację na korzyść leczenia PEM+SoC względem SoC, przy czym obserwowana przewaga utrzymywała się konsekwentnie w trakcie dalszej obserwacji.

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 (w 38,3 mies. okresie obserwacji) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC (NNT=14). Natomiast po 36 mies. obserwacji u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie PEM+SoC niż w grupie SoC nie wystąpił zgon (NNT=12).

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności: OS – PEM+SoC vs SoC, populacja CPS-1 [KEYNOTE-689]

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

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności: zgony – PEM+SoC vs SoC, populacja CPS-1 [KEYNOTE-689]

Punkt końcowy	n (%)		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
	PEM+SoC N=347	SoC N=335			
Zgon	106 (30,5)	128 (38,2)	0,71 [0,52; 0,98] p=0,04	-0,08 [-0,15; -0,01] p=0,03	14 [7; 182]
Brak zgonu po 36 mies. obs.	239 (69,0)	202 (60,2)	1,46 [1,06; 2,00] p=0,02	0,09 [0,01; 0,16] p=0,02	12 [7; 71]

Wyniki dla tego punktu końcowego szczegółowo opisane zostały w rozdziale 5.4. w AKL Wnioskodawcy.

Jakość życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-H&N35

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest standardowym narzędziem oceny jakości życia w onkologii; wyższe wyniki w skalach funkcjonalnych i ogólnej jakości życia (QoL) oznaczają lepsze funkcjonowanie, natomiast wyższe wyniki w skalach objawowych wskazują na większe nasilenie dolegliwości. Za istotną klinicznie uznaje się zmianę ≥ 10 punktów.

- W fazie leczenia neoadjuwantowego jakość życia w grupie PEM + SoC pozostawała stabilna, bez istotnych zmian względem wartości wyjściowych.
- W fazie leczenia adjuwantowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami PEM+SoC i SoC w zakresie zmian ogólnej jakości życia.

Kwestionariusz EORTC QLQ-H&N35 służy do oceny jakości życia u chorych na nowotwory głowy i szyi, przy czym wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie dolegliwości.

- W fazie leczenia neoadjuwantowego w grupie PEM + SoC obserwowano poprawę w zakresie połykania, mowy i bólu w stosunku do wartości wyjściowych, jednak nie było możliwości porównania z grupą kontrolną.
- W fazie leczenia adjuwantowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami PEM+SoC i SoC w zmianach dotyczących połykania, mowy i bólu.

Żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej. Wyniki dla tego punktu końcowego szczegółowo opisane zostały w rozdz. 5.5 oraz 5.6 w AKL Wnioskodawcy.

Realizacja kolejnych etapów leczenia

W grupie PEM+SoC istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów nie otrzymał leczenia w porównaniu z grupą 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 stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami PEM+SoC i SoC w zakresie odsetka pacjentów poddanych operacji.

Wyniki niezależnego przeglądu patomorfologicznego wykazały, że cechy patomorfologiczne wysokiego ryzyka występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie PEM+SoC niż w grupie 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]). Przełożyło się to na istotnie mniejszą potrzebę zastosowania cisplatyny w grupie PEM+SoC niż w grupie 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 między grupami w odsetku pacjentów rozpoczynających leczenie adjuwantowe po operacji. Jednocześnie istotnie większy odsetek chorych w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC rozpoczynał leczenie adjuwantowe wcześniej, zarówno w ciągu 6 tygodni 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]), jak i w ciągu 7 tygodni 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

Operacje planowano w ciągu 6 tygodni (± 10 dni) od randomizacji w grupie PEM+SoC oraz w ciągu 4 tygodni (± 10 dni) w grupie SoC; zabiegi wykonane poza tymi ramami uznawano za opóźnione. Mediana czasu do operacji była dłuższa w grupie PEM+SoC (3,0 tyg.) niż w grupie SoC (1,9 tyg.).

Odsetek opóźnień operacji był istotnie statystycznie wyższy w grupie PEM+SoC, w tym również opóźnień związanych ze zdarzeniami niepożądanymi. Zaobserwowano także tendencję do częstszych opóźnień

wynikających ze zmian harmonogramu, jednak bez istotności statystycznej. Nie stwierdzono różnic między grupami w zakresie opóźnień z innych przyczyn, w tym związanych z COVID-19 czy nieprzestrzeganiem zaleceń przez pacjentów.

W konsekwencji, odsetek pacjentów operowanych bez opóźnienia był istotnie niższy w grupie PEM+SoC niż w grupie SoC.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności: wystąpienie opóźnienia operacji – PEM+SoC vs SoC, populacja CPS-1 [KEYNOTE-689]

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

Wyniki dla tego punktu końcowego szczegółowo opisane zostały w rozdziale 5.8 w AKL Wnioskodawcy.

Eksploracyjne punkty końcowe (doniesienia konferencyjne)

Ryzyko wystąpienia przerzutów odległych było istotnie statystycznie o 29% niższe w grupie PEM+SoC w porównaniu z grupą SoC (HR=0,71). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu lokoregionalnego pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: przeżycie wolne od przerzutów lokoregionalnych i odległych – PEM+SoC vs SoC [KEYNOTE-689: Adkins 2025]

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

Skróty: LRFS – przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego; DMFS – przeżycie wolne od przerzutów odległych

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami PEM+SoC i SoC w odsetku nawrotów lokoregionalnych ani występowania kolejnych nowotworów (w obrębie głowy i szyi lub w innych lokalizacjach) po 36 miesiącach obserwacji. Jednocześnie odsetek pacjentów z przerzutami odległymi po 36 miesiącach był istotnie statystycznie niższy w grupie PEM+SoC niż w SoC (NNT=10).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: Eksploracyjne punkty końcowe – PEM+SoC vs SoC [KEYNOTE-689: Adkins 2025]

Punkt końcowy	n (%)		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]
	PEM+SoC N=363	SoC N=351			
Nawrót lokoregionalny	49 (13,4)	50 (14,3)	0,94 [0,61; 1,44] NS	-0,01 [-0,06; 0,04] NS	n.d
Przerzuty odległe	148 (40,9)	179 (51,0)	0,66 [0,49; 0,89] p=0,006	-0,10 [-0,17; -0,03] p=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	n.d

Wyniki dla tego punktu końcowego szczegółowo opisane zostały w rozdziale 5.9. w AKL Wnioskodawcy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił analizę bezpieczeństwa przeprowadzoną na podstawie badania rejestracyjnego KEYNOTE-689, w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia lub przeszli operację. Oceniano całkowitą liczbę zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzenia ≥ 3 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu, a także zdarzenia o podłożu immunologicznym. W badaniu wykazano, że stosowanie pembrolizumabu wiązało się z większą częstością zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, w tym zdarzeń ≥ 3 stopnia niż w ramieniu bez pembrolizumabu, jednak wartości te nie osiągnęły istotności statystycznej. Do najważniejszych zdarzeń niepożądanych obserwowanych w grupie PEM+SoC należały m.in. zaburzenia endokrynologiczne, reakcje skórne oraz zapalenie płuc związane z immunoterapią. W analizie odnotowano również przypadki ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym pojedynczy przypadek zapalenia płuc zakończony zgonem.

Pomimo większej liczby zdarzeń immunologicznych, autorzy badania uznali profil bezpieczeństwa pembrolizumabu za zgodny z dotychczas znanym profilem bezpieczeństwa leku. Nie wskazano nowych, nieoczekiwanych zagrożeń związanych ze stosowaniem terapii. Jednocześnie należy uwzględnić, że czas leczenia w grupie PEM+SoC był dłuższy niż w grupie standardowego leczenia, co mogło wpływać na większą ekspozycję pacjentów na występowanie zdarzeń niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki istotne statystycznie, pozostałe wyniki przedstawiono w rozdz. 6. w AKL wnioskodawcy.

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa – PEM+SoC vs SoC [KEYNOTE-689]

Punkt końcowy		n (%)		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		PEM+SoC N=361	SoC N=315			
Ciężkie AEs związane z leczeniem		69 (19,1)	33 (10,5)	2,02 [1,29; 3,15] p=0,02	0,09 [0,03; 0,14] p=0,001	11 [7; 29]
Poszczególne AEs dowolnego stopnia, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	niedoczynność tarczycy	70 (19,4)	6 (1,9)	12,39 [5,30; 28,95] p=0,00001	0,17 [0,13; 0,22] p<0,00001	5 [4; 7]
	świąd	29 (8,0)	1 (0,3)	27,43 [3,71; 202,55] p=0,001	0,08 [0,05; 0,11] p<0,00001	12 [9; 20]
	wysypka	29 (8,0)	0 (0)	55,98 [3,41; 920,11] p=0,005	0,08 [0,05; 0,11] p<0,00001	12 [9; 19]
	nadczynność tarczycy	27 (7,5)	5 (1,6)	5,01 [1,91; 13,18] p=0,001	0,06 [0,03; 0,09] p=0,0001	16 [11; 35]
	podwyższony poziom AspAT	20 (5,5)	8 (2,5)	2,25 [0,98; 5,18] NS	0,03 [0,001; 0,06] p=0,04	33 [16; 1428]
	zapalenie płuc	19 (5,3)	0 (0,0)	35,93 [2,16; 597,49] p=0,01	0,05 [0,03; 0,08] p<0,0001	19 [13; 34]
Poszczególne AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów	zmniejszenie liczby neutrofilii	19 (5,3)	37 (11,7)	0,42 [0,23; 0,74] p=0,003	-0,06 [-0,11; -0,02] p=0,003	b.d.
	spadek liczby białych krwinek	13 (3,6)	28 (8,9)	0,38 [0,19; 0,75] p=0,005	-0,05 [-0,09; -0,02] p=0,005	b.d.
AEs związane z leczeniem podczas terapii adjuwantowej	zaburzenia endokrynologiczne	75 (27,3)	12 (4,4)	8,22 [4,35; 15,53] p<0,00001	0,23 [0,17; 0,29] p<0,00001	4 [3; 5]
	infekcje i zarażenia pasożytnicze	58 (21,1)	39 (14,2)	1,62 [1,04; 2,53] p=0,03	0,07 [0,01; 0,13] p=0,03	14 [7; 177]
	zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	86 (31,3)	44 (16,0)	2,39 [1,58; 3,60] p<0,0001	0,15 [0,08; 0,22] p<0,0001	6 [4; 12]
	zaburzenia naczyniowe	17 (6,2)	4 (1,5)	4,46 [1,48; 13,44] p=0,008	0,05 [0,02; 0,08] p=0,004	21 [12; 64]
Ciężkie AEs z dowolnej przyczyny	łącznie	179 (49,6)	116 (36,8)	1,69 [1,24; 2,30] p=0,0009	0,13 [0,05; 0,20] p=0,0007	7 [4; 18]
	zaburzenia żołądkowo-jelitowe	42 (11,6)	19 (6,0)	2,05 [1,17; 3,61] p=0,01	0,06 [0,01; 0,10] p=0,009	17 [10; 72]

Punkt końcowy		n (%)		OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNH [95% CI]
		PEM+SoC N=361	SoC N=315			
występujące u ≥5% pacjentów	urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą	34 (9,4)	16 (5,1)	1,94 [1,05; 3,59] p=0,03	0,04 [0,005; 0,08] p=0,03	23 [12; 212]
	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	34 (9,4)	15 (4,8)	2,08 [1,11; 3,89] p=0,02	0,05 [0,01; 0,08] p=0,02	21 [11; 119]
AEs o podłożu immunologicznym występujące u ≥5% pacjentów	ZN o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia	156 (43,2)	32 (10,2)	6,73 [4,42; 10,25] p<0,00001	0,19 [0,14; 0,24] p<0,00001	3 [2; 3]
	niedoczynność tarczycy	89 (24,7)	17 (5,4)	5,74 [3,33; 9,88] p<0,00001	0,06 [0,02; 0,09] p<0,00001	5 [4; 7]
	nadczynność tarczycy	32 (8,9)	10 (3,2)	2,97 [1,43; 6,14] p=0,003	0,06 [0,03; 0,08] p=0,002	17 [10; 45]
	zapalenie płuc	20 (5,5)	0 (0,0)	37,88 [2,28; 628,89] p=0,01	0,02 [0,002; 0,04] p<0,00001	18 [12; 32]
	ciężkie reakcje skórne	10 (2,8)	2 (0,6)	4,46 [0,97; 20,50] NS	0,02 [0,005; 0,04] p=0,03	46 [24; 437]
	zapalenie jelita grubego	9 (2,5)	1 (0,3)	8,03 [1,01; 63,72] p=0,05	0,02 [0,003; 0,04] p=0,01	45 [25; 221]
	zapalenie wątroby	8 (2,2)	1 (0,3)	7,12 [0,89; 57,21] NS	0,02 [0,004; 0,03] p=0,02	52 [28; 387]
	niewydolność nadnerczy	7 (1,9)	0 (0,0)	13,35 [0,76; 234,68] NS	0,19 [0,14; 0,24] p=0,01	51 [28; 245]
	zapalenie trzustki	5 (1,4)	0 (0,0)	9,73 [0,54; 176,75] NS	0,01 [0,001; 0,03] p=0,04	72 [36; 1964]
	AEs o podłożu immunologicznym ≥3 stopnia łącznie	36 (10,0)	2 (0,6)	17,34 [4,14; 72,61] p<0,0001	0,09 [0,06; 0,13] p<0,00001	10 [7; 16]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Oceniana interwencja: pembrolizumab podawany dożylnie:

- leczenie neoadjuwantowe – monoterapia;
- leczenie adjuwantowe:
 - w skojarzeniu z radioterapią (RT) jednocześnie z cisplatyną (CIS) lub bez cisplatyny,
 - a następnie jako monoterapia.

W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy ocenianą interwencję opisano jako schemat: pembrolizumab + operacja + RT +/- CIS (tj. PEM + SoC).

Komparator: opieka standardowa, określona jako brak leczenia neoadjuwantowego, a następnie schemat: operacja + RT +/- CIS (tj. SoC).

Populacja docelowa

„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 ”.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

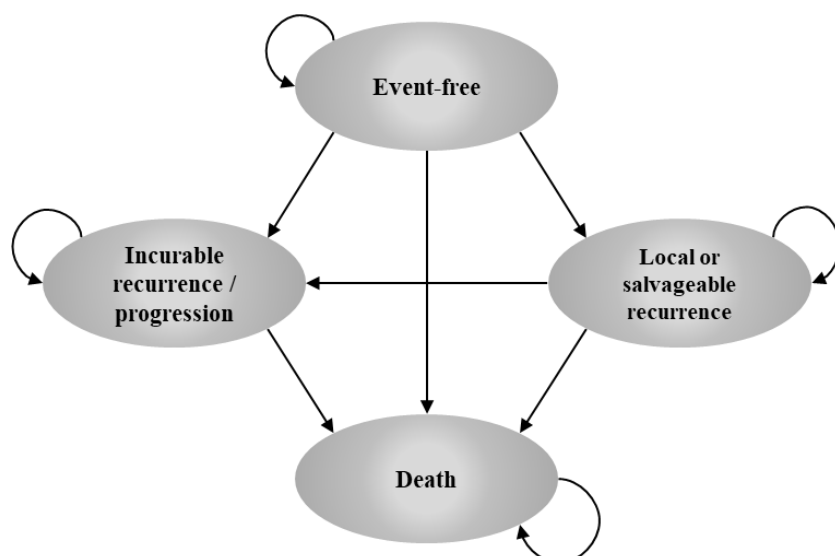
Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, na potrzeby modelowania utożsamionym z okresem lat.

Model

Wnioskodawca wykorzystał model globalny, wykonany w oprogramowaniu Microsoft Excel, który zdaniem wnioskodawcy zaadaptowano do warunków polskich poprzez uwzględnienie polskich danych kosztowych (terapii oraz kolejnych linii terapii, podania leków, monitorowania leczenia, zużycia, leczenia działań niepożądanych oraz opieki paliatywnej).

Wykorzystano model Markowa, uwzględniający 4 wykluczające się stany zdrowia:

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



Rycina 1. Struktura modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy]

W modelu długość jednego cyklu wynosiła 1 tydzień (7 dni), zastosowano korektę połowy cyklu. „W drodze wyjątku, korekta połowy cyklu nie została zastosowana do składników kosztów, które są ponoszone na początku cyklu, w tym kosztów nabycia i podania leków neoadjuwantowych/adjuwantowych (koszty powtarzające się od tygodnia 0) oraz kosztów związanych ze ZN (komentarz analityka Agencji: zdarzeniami niepożądanymi) w każdym ramieniu modelu (stosowanych jako ryczałt w tygodniu 0)”. Zgodnie z modelem ekonomicznym wnioskodawcy, przyjęto, iż liczba tygodni w roku wynosi 52,18.

Szczegółowy opis modelu ekonomicznego znajduje się w rozdz. 7.2. w AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Do modelowania wykorzystano indywidualne dane z poziomu pacjenta pochodzące z badania KEYNOTE-689 i polskie tablice trwania życia za 2024 r. (dla oszacowania prawdopodobieństwa przejść do stanu „zgon”). W zakresie skuteczności uwzględniono EFS i OS.

Prawdopodobieństwa przejść ze stanu EF oszacowano na podstawie analiz przeżycia, zgodnie z podejściem wielostanowego modelowania parametrycznego. „Modele parametryczne wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństw specyficznych dla każdego przejścia (tj. $EF \rightarrow L/SR$, $EF \rightarrow IRP$ i $EF \rightarrow zgon$) w czasie w grupach PEM+SoC i SoC. W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo każdego z tych przejść (jak również złożone prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia) obliczono jako funkcję wszystkich trzech hazardów”. Rozważano 3 podejścia: #1: „Modele parametryczne dostosowywane osobno do każdego ramienia leczenia”; #2: „Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu dostosowywane wspólnie do obu ramion ze stałym w czasie HR” oraz #3: „Modele parametryczne proporcjonalnego hazardu dostosowywane wspólnie do obu ramion ze zmiennym w czasie HR – umożliwia osiągnięcie innego efektu leczenia przed i po upływie 1 roku”.

Ostatecznie w modelowaniu (analiza podstawowa) wykorzystano podejście #1 i następujące rozkłady dla przejść pomiędzy poszczególnymi stanami:

- $EF \rightarrow L/SR$: rozkład [redacted]
- $EF \rightarrow IRP$: rozkład [redacted]
- $EF \rightarrow zgon$: rozkład [redacted]

Wnioskodawca do oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami: $L/SR \rightarrow IRP$ i $L/SR \rightarrow zgon$ oraz $IRP \rightarrow zgon$, dla obu porównywanych ramion, wykorzystał modele wykładnicze, „które zostały dopasowane do danych na poziomie pacjenta pochodzących z badania KEYNOTE-689”.

W przypadku przejść do stanu „zgon”, prawdopodobieństwa przejścia „w każdym tygodniowym cyklu modelu było równe maksymalnej wartości szacowanego prawdopodobieństwa na podstawie modelowania parametrycznego i śmiertelności w populacji ogólnej”.

Szczegółowy proces doboru rozkładów do poszczególnych przejść przedstawiono w rozdz. 7.3 w AE wnioskodawcy.

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy „inkrementalny efekt dla EFS w grupie PEM + SOC vs SOC określono funkcjami parametrycznymi opisującymi przejścia ze stanu EF w połączeniu ze wskaźnikami śmiertelności w populacji ogólnej. Rozkłady parametryczne dopasowywano przy użyciu danych z badania KEYNOTE-689. W ramach wybranych do analizy podstawowej rozkładów, w analizie podstawowej nie założono modelu proporcjonalnego hazardu między dwoma ramionami badania KEYNOTE-689 ani dla EFS, ani dla OS. (...)”

W związku z powyższym, w analizie podstawowej nie uwzględniono zanikania efektu leczenia w perspektywie długoterminowej, ponieważ oznaczałoby to bardziej konserwatywne założenie o zanikaniu leczenia niż to, co potwierdzają obserwowane dane”. W ramach analizy wrażliwości testowano możliwość szybszego zanikania efektu leczenia PEM+SoC vs SoC.

W modelu ekonomicznym wnioskodawcy, zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, uwzględniono możliwość ponownego zastosowania immunoterapii w leczeniu nieresekcyjnego HNSCC.

Wnioskodawca uwzględnił w modelowaniu zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które wystąpiły z częstością $\geq 5\%$ w dowolnym ramieniu leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego. Pominęto zdarzenia niepożądane związane z kolejnymi terapiami, wskazując na „ich niewielki przewidywany wpływ na wyniki w zakresie kosztów-efektywności”.

Szczegółowy opis dotyczący modelowania skuteczności przedstawiono w rozdz. 7.3. w AE wnioskodawcy.

Kolejne linie leczenia

Wnioskodawca, w ramach kolejnych linii leczenia uwzględnił możliwość ponownej immunoterapii: pembrolizumabem w monoterapii, pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią oraz niwolumabem w monoterapii. „Średni czas trwania leczenia w stanie L/SR przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-689 u pacjentów, u których L/SR wystąpił jako pierwsze zdarzenie w stanie EF (łącznie w obu ramionach leczenia)”:

-
-
-

Uwzględnione koszty

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (bezpośrednie koszty medyczne):

- koszty zakupu leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty operacji i radioterapii;
- koszty kolejnych linii leczenia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia;
- koszty opieki terminalnej.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.7 w AE wnioskodawcy oraz modelu elektronicznym wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

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

„Wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L zostały następnie zmapowane do EQ-5D-3L przy użyciu metody crosswalk (Hernández Alava 2022, NICE 2022), aby większy odsetek użytkowników mógł zastosować normy specyficzne dla danego kraju”. W analizie podstawowej wnioskodawcy wykorzystano polskie normy użyteczności (Golicki 2010).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono utratę użyteczności związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Założono, że jest to jednorazowy spadek QALY w pierwszym cyklu modelu. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wieku na użyteczność korektę użyteczności w zależności od wieku pacjenta.

Podsumowanie kluczowych założeń modelu wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 7.9 w AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ	
	PEM+SoC	SoC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]	164 384	
RSS		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pembrolizumabu wraz z terapią standardową (SoC) w miejsce samej terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PEM+SoC vs SoC wyniósł (bez RSS: 164,38 tys. zł/QALY). Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku Keytruda (pembrolizumab), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi za opakowanie. Oszacowana wartość progowa z RSS jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem w AKL wnioskodawcy badania RCT, w którym wykazano przewagę PEM+SoC nad SoC w populacji docelowej (badanie KEYNOTE-689), w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono scenariuszową, jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia i wybrane wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości, tj. testowanie których powodowało największe różnice względem analizy podstawowej (największy wzrost kosztów inkrementalnych). Więcej szczegółów przedstawiono w rozdz. 8.2-8.4 w AE wnioskodawcy.

³ 244 821 zł/QALY

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach scenariuszowej analizy wrażliwości testowano:

- alternatywne horyzonty czasowe,
- 0% stopy dyskontowe,
- alternatywne rozkłady związane z oszacowaniem prawdopodobieństw przejść między stanami,
- alternatywny sposób szacowania prawdopodobieństwa przejścia IRP->zgon,
- alternatywną regułę cenzurowania,
- założenie o wyleczeniu,
- założenie o zanikaniu efektu leczenia,
- alternatywne użyteczności stanów zdrowia,
- brak uwzględnienia względnej intensywności dawkowania w stanach nawrotu (RDI),
- dawkowanie PEM 200 mg Q3W w każdym cyklu,
- alternatywny udział w rynku terapii kolejnych linii.

Żaden z testowanych scenariuszy (niezależnie od uwzględnienia RSS) nie spowodował zmiany wnioskowania, tj. wnioskowana technologia pozostawała droższa i skuteczniejsza względem komparatora. W wariancie z RSS, największy wpływ na wyniki CUA miało uwzględnienie

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 8.2 w AE wnioskodawcy oraz w modelu ekonomicznym.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca testował skrajne wartości przedziałów ufności parametrów klinicznych (zastąpienie każdego parametru wejściowego jego dolną i górną granicą) oraz testowanie parametrów ekonomicznych w zakresie zmienności +/- 20% względem wartości z analizy podstawowej.

Żaden z testowanych scenariuszy (niezależnie od uwzględnienia RSS) nie spowodował zmiany wnioskowania, tj. wnioskowana technologia pozostawała droższa i skuteczniejsza względem komparatora.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 8.3 w AE wnioskodawcy oraz w modelu ekonomicznym.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii PEM+SoC w porównaniu z SoC, przy założonym progu opłacalności w wariancie z RSS wynosi a bez uwzględnienia RSS:



Rycina 2. Wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, porównanie PEM+SoC vs SoC, wariant z RSS

Szczegóły oraz wyniki dla wariantu bez uwzględnienia RSS przedstawiono w rozdz. 8.4 w AE wnioskodawcy oraz w modelu ekonomicznym.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	?	W odniesieniu do stosowania pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym płaskonabłonkowego raka głowy i szyi cel analizy został prawidłowo sformułowany. Natomiast wnioskodawca pominął część wnioskowanego programu lekowego odnoszącego się do możliwości stosowania pembrolizumabu lub niwolumabu z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi po wcześniejszej immunoterapii.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Wnioskodawca określając populację docelową nie uwzględnił faktu, iż zapisy wnioskowanego programu lekowego wpływają też na populację rozpoczynającą leczenie w kolejnych liniach: pembrolizumabem lub niwolumabem (pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi) – dopuszczono uprzednią immunoterapię okołoperacyjną. Należy jednak zauważyć, iż w modelowaniu w analizie ekonomicznej w ramach kolejnych linii leczenia wnioskodawca uwzględnił m.in. stosowanie przez pacjentów PEM w monoterapii, PEM w skojarzeniu z chemioterapią oraz NIVO w monoterapii.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK / ?	Skuteczność pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym HNSCC (terapia neoadjuwantowa i adjuwantowa) została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny. Natomiast nie przeprowadzono przeglądu systematycznego dotyczącego ponownej immunoterapii pembrolizumabem lub niwolumabem u pacjentów wcześniej leczonych pembrolizumabem (ponowna immunoterapia).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Uwzględniono horyzont dożywności
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie/niezgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono wyłącznie dane z badania KEYNOTE-689, a wartości użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu nie testowano w analizie wrażliwości. Jako uzasadnienie pominięcia odnalezionych użyteczności wskazano, iż „założono, że wyniki badania KEYNOTE-689 najlepiej odzwierciedlają jakość życia pacjentów uwzględnionych w modelu”.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową, jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem SoC wykonano analizę kosztów-użyteczności. W związku z tym, ograniczenia AKL wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

W AE wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę. Wskazano m.in. na: dostępne dane kliniczne dotyczące wnioskowanej populacji; konieczność ekstrapolacji wyników dotyczących przeżycia (EFS, OS) poza horyzont badania; brak założenia w analizie podstawowej wyleczenia pacjenta; zastosowanie rozkładów wykładniczych dla prawdopodobieństw przejść dla stanów: L/SR→IRP, L/SR→zgon i IRP→zgon; brak uwzględnienia w analizie podstawowej zanikania efektu leczenia w perspektywie długoterminowej; uwzględnione udziały poszczególnych terapii w kolejnych liniach leczenia; założenie, że

uwzględnione wartości użyteczności; jedyna odnaleziona analiza ekonomiczna dla PEM w okołoperacyjnym leczeniu HNSCC była opublikowana wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych. Szczegółowe ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdz. 9. AE wnioskodawcy.

W AE wnioskodawcy uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy w większości przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej, na co zwrócił też uwagę wnioskodawca, jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W badaniu KEYNOTE-689 mediana okresu obserwacji wynosiła 38,3 mies. (zakres: 9-66,5 mies.), nie odnaleziono żadnych innych badań, w tym badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy też podkreślić, że pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym HNSCC został zarejestrowany 24.10.2025 r.

Należy zwrócić uwagę, iż w modelowaniu wnioskodawcy pembrolizumab jest stosowany zarówno we wnioskowanym leczeniu okołoperacyjnym oraz w ramach kolejnych linii leczenia (zgodnie z aktualnie obowiązującym programem leczenia B.52 w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka

głowy i szyi). W związku z tym, uwzględnianie w oszacowaniach RSS dla wnioskowanej technologii wpływa jednocześnie na wyniki kosztów stosowania komparatora. Wnioskodawca nie wskazał, czy aktualnie proponowany RSS jest tożsamy z RSS dla PEM dostępnego w ramach obowiązującego PL B.52 (nawrotowy lub przerzutowy HNSCC).

Wątpliwości analityków Agencji budzi założenie, iż w kolejnej linii leczenia, u pacjentów z nawrotem miejscowym lub uleczalnym (stan L/SR w modelu wnioskodawcy) jedynie [redacted] pacjentów w grupie PEM+SoC i [redacted] pacjentów w grupie SoC będzie stosowało terapie systemowe". Należy zwrócić uwagę, iż dla tej grupy pacjentów aktualnie jest dostępny i realizowany program lekowy B.52. Również przyjęte udziały poszczególnych terapii systemowych stosowanych w stanie L/SR w populacji CPS ≥ 1 , szczególnie schematów PEM w monoterapii, PEM+chemioterapia i NIVO w monoterapii, wydają się być niezwykle niskie (w zależności od ramienia: PEM+SoC odpowiednio: [redacted] SoC: [redacted]). Nie podano też wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego założenia, że w przypadku miejscowego lub uleczalnego nawrotu (stan L/SR) aż 52% pacjentów w grupie PEM+SoC nie otrzyma aktywnego leczenia (w grupie komparatora: 37,7%), szczególnie, że w ramach analizy podstawowej przyjęto założenie o niewyleczeniu pacjentów, którzy osiągnęli długoterminowe EFS. W analizie podstawowej powyższe założenia dotyczące udziałów poszczególnych schematów w stanie L/SR oparto na podstawie opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę. W ramach analizy wrażliwości testowano udziały z badania KEYNOTE-689, jednakże warto zwrócić uwagę, iż mogą one nie odpowiadać polskiej praktyce – badanie to było prowadzone w 192 ośrodkach na świecie, z czego tylko w pięciu polskich.

Wnioskodawca wskazał, iż w modelowaniu zastosowano korektę połowy cyklu, co zdaniem analityków Agencji, przy długości cyklu wynoszącym tydzień nie ma uzasadnienia. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, korekty połowy cyklu należy użyć w przypadku dłuższych cykli. W ramach przeprowadzonych analiz wrażliwości nie testowano założenia braku korekty połowy cyklu.

W AE wnioskodawcy uwzględniono obwieszczenie MZ z dnia 18.12.2025 r., aktualne na dzień złożenia wniosku. Natomiast na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA dostępne było nowsze obwieszczenie MZ (z dnia 17.06.2026 r.), zgodnie z którym zmiana uległa cena niwolumabu. W związku z tym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające aktualną cenę NIVO.

[redacted] Na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA dostępne było Obwieszczenie MZ (z dnia 17.06.2026 r.), które uwzględniało obniżoną cenę leku Keytruda względem poprzednich obwieszczeń, w tym aktualnego na dzień złożenia wniosku. W związku z tym, w ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono oszacowania w wariantach bez RSS uwzględniające nową cenę pembrolizumabu.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca wskazał, iż w ramach walidacji:

- wewnętrznej porównano modelowane wyniki w zakresie skuteczności z oryginalnymi źródłami, z których pochodziły dane wejściowe dotyczące skuteczności: „Prognozowane krzywe EFS i OS dla obu ramion badania KEYNOTE-689 zostały zestawione z obserwowanymi krzywymi Kaplana-Meiera dla EFS i OS, aby zapewnić dobre dopasowanie krzywych w okresie badania. Podobne porównania przeprowadzono między przewidywanymi i obserwowanymi krzywymi dla każdego indywidualnego przejścia ze stanu EF (tj. EF do L/SR, EF do IRP i EF do zgonu), stanu L/SR (tj. L/SR do IRP i L/SR do zgonu) oraz stanu IRP (tj. IRP do zgonu)”;
- zewnętrznej porównano przewidywania modelu z obserwowanymi danymi z badania zewnętrznego (badania kohortowego Oguejiofor 2025);
- konwergencji porównano oraz omówiono założenia i wyniki analizy wnioskodawcy z odnalezioną w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych analizą Qian 2025 (opublikowanej jako abstrakt konferencyjny). Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.10.4 w AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Jednakże, wnioskodawca nie wskazał, czy: przeprowadzono systematyczne testowanie modelu oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. W związku z brakiem raportu z walidacji wewnętrznej i zewnętrznej, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, wykorzystując model elektroniczny wnioskodawcy, w ramach których uwzględniono:

- cenę niwolumabu z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA;
- [REDACTED]
- cenę pembrolizumabu z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA.

Pozostałe parametry i założenia modelu wnioskodawcy pozostały niezmienione.

Tabela 18. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT: ICUR – perspektywa NFZ

Wariant / założenie	PEM+SoC vs SoC ICUR	
	Wynik analizy podstawowej wnioskodawcy	Wynik obliczeń własnych AOTMiT
Cena NIVO zgodna z obwieszczeniem MZ z dnia 17.06.2026 r. – wariant z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena PEM zgodna z obwieszczeniem MZ z dnia 17.06.2026 r. – wariant bez RSS	164 384	122 352

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), która jest tożsama z perspektywą wspólną tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Struktura modelu

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący**, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach (100% pacjentów leczonych SoC, tj. operacja + radioterapia ± cisplatyna);
- **scenariusz nowy**, w którym założono finansowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z SoC w okołooperacyjnym leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącego programu lekowego B.52 i przejmowanie rynku SoC.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci kwalifikujący się do uzgodnionego programu lekowego B.52, tj. **dorośli chorzy z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym, płaskonabłonkowym rakiem regionu głowy i szyi**: 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 (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 ,

Liczebność populacji docelowej oszacowano w oparciu o dane dotyczące zachorowalności na raka głowy i szyi na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN). Liczbę nowych przypadków raka głowy i szyi ograniczono uwzględniając odsetek chorych w stadium III/IVA z CPS ≥ 1 oraz odsetek pacjentów operacyjnych z rakiem płaskonabłonkowym, którzy podejmą leczenie.

Tabela 19. Oszacowania liczebności docelowej wskazanej we wniosku

Lokalizacja	Stadium III	Stadium IV	IVA w IV	Stadium III/IVA	Rak operacyjny*	CPS ≥ 1	Rak płaskonabłonkowy	Podjęcie leczenia	N
Język									
Jama ustna									
Gardło									

Lokalizacja	Stadium III	Stadium IV	IVA w IV	Stadium III/IVA	Rak operacyjny*	CPS ≥1	Rak płaskonabłonkowy	Podjęcie leczenia	N
Krtań									
Suma									
Źródło									

Liczebność populacji docelowej kwalifikującą się do uzgodnionego programu lekowego B.52 oszacowano jako [redacted] pacjentów rocznie.

Udziały w rynku

Wnioskodawca na podstawie badania ankietowego ekspertów założył, że wśród całkowitej populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu ([redacted] pacjentów rocznie) – leczenie pembrolizumabem podejmie [redacted] pacjentów w I roku [redacted] w II roku.

Tabela 20. Udziały w rynku PEM + SoC

Terapia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	1 rok	2 rok	1 rok	2 rok
PEM + SoC	0%	0%	[redacted]	[redacted]
SoC	100%	100%	[redacted]	[redacted]

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których:

- **zmniejszono** udziały PEM+SoC w rynku do [redacted];
- **zwiększono** udziały PEM+SoC w rynku do [redacted].

Uwaga AOTMiT: w odpowiedzi na wezwanie Agencji o uzupełnienie analiz, Wnioskodawca przedstawił również kolejny wariant analizy wrażliwości, [redacted] udziały PEM+SoC w rynku do [redacted] w I roku i [redacted] w II roku.

Uwzględnione koszty

W modelu Wnioskodawcy uwzględniono koszty medyczne dla całej ścieżki terapeutycznej leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, które mogłyby wystąpić w czasie trwania analizowanego 2 letniego horyzontu czasowego. Oznacza to, że w modelu **uwzględniono zarówno koszty pierwszej linii leczenia** (tj. odpowiadające wnioskowanemu wskazaniu – pierwotne leczenie okołoperacyjne u pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo z nowotworem resekcyjnym, nieprzerzutowym), **jak i koszty kolejnych linii leczenia** (u pacjentów po progresji choroby/z nawrotem):

- koszty zakupu i podania leków stosowanych w leczeniu okołoperacyjnym i w kolejnych liniach leczenia:
 - pembrolizumab,
 - niwolumab,
 - cetuksymab,
 - karboplatyna,
 - cisplatyna,
 - docetaksel,
 - fluorouracyl,
 - metotreksat,
 - paklitaksel,
 - gemcytabina,
 - pemetreksed,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty operacji,
- koszty radioterapii,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty zużycia zasobów w poszczególnych stanach zdrowia (stan wolny od zdarzeń, nawrót miejscowy/uleczały, nawrót nieuleczalny /progresja):
 - koszty wizyt lekarskich,
 - koszty leczenia wspomagającego,
 - koszty badań diagnostycznych,
- koszty opieki terminalnej.

Uwaga AOTMiT: w odpowiedzi na wezwanie Agencji o uzupełnienie analiz, Wnioskodawca w modelu wyodrębnił wariant wyników analizy wpływu na budżet uwzględniający tylko koszty pierwotnego leczenia okołoperacyjnego, bez uwzględnienia kolejnych linii leczenia (tj. wyodrębniono koszty bezpośrednio odpowiadających wnioskowanej populacji):

- koszty zakupu i podania leków stosowanych w I linii leczenia:
 - pembrolizumab,
 - cisplatyna,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty operacji,
- koszty okołoperacyjnej radioterapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty zużycia zasobów w stanie zdrowia wolnym od zdarzeń (tj. od progresji/nawrotów):
 - koszty wizyt lekarskich,
 - koszty leczenia wspomagającego,
 - koszty badań diagnostycznych.

Koszty pembrolizumabu

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych w ramach istniejącego programu lekowego B.52 dla pembrolizumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1143.0, Pembrolizumab

Tabela 21. Cena leku Keytruda

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Kategoria dostępności refundacyjnej	Wysokość dopłaty pacjenta	Wysokość refundacji NFZ
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml	Bez uwzględnienia RSS (dane z obwieszczenia MZ aktualnego na czas złożenia wniosku)					
	13 039,48 zł	14 082,64 zł	14 927,60 zł	Program lekowy	0,00 zł	14 927,60 zł
	Bez uwzględnienia RSS (dane z obwieszczenia MZ aktualnego na dzień 18.06.2026)*					
	9 936,08	10 730,97	11 374,82	Program lekowy	0,00 zł	11 374,82
	Z uwzględnieniem RSS					
	■ zł	■ zł	■ zł	Program lekowy	0,00 zł	■ zł

* Obniżenie ceny leku Keytruda na Obwieszczeniu MZ z dnia 18.06.2026 r. wynika z utraty wyłączności rynkowej w lipcu bieżącego roku. W przedłożonych analizach Wnioskodawca nie prognozował wysokości nowej ceny leku, niemniej jednak w ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła wariant wyników uwzględniających obniżoną cenę wnioskowanej technologii.

Tabela 22. Koszt leczenia okołoperacyjnego z użyciem leku Keytruda u 1 pacjenta*

Zawartość opakowania	Koszt za 1 mg	Koszt za 15 cykli**	Koszty podania i monitorowania	Całkowity koszt pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym
Keytruda, 25 mg/ml, 4ml	Bez uwzględnienia RSS			
	149,28 zł	■	9 297,38 zł	■
	Z uwzględnieniem RSS			
	■ zł	■	9 297,38 zł	■

* dane z modelu Wnioskodawcy dla scenariusza nowego

** Zgodnie z ChPL i zapisami uzgodnionego programu lekowego B.52, produkt leczniczy Keytruda w leczeniu miejscowo zaawansowanego, resekcyjnego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi jest stosowany przez maksymalnie 15 cykli:

- 2 cykle leczenia przedoperacyjnego w monoterapii,
- 3 cykle leczenia adjuwantowego w skojarzeniu z radioterapią +/- cisplatyną,
- 12 cykli leczenia uzupełniającego po operacji jako monoterapia.

Koszty standardowej terapii okołoperacyjnej (SOC)

Tabela 1. Koszty standardowej terapii okołooperacyjnej u 1 pacjenta

Rodzaj świadczenia	Nazwa świadczenia	Uśredniony koszt
Zabieg chirurgiczny	C01 Rozległe operacje nowotworów jamy ustnej, gardła i krtani z rekonstrukcją	54 496,66 zł
	C11O Kompleksowe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani w rozpoznaniach nowotworów złośliwych	
Radioterapia	Teleradioterapia 3D z modulacją intensywności dawki	26 058,51 zł
Chemioterapia	Cisplatyna (w tym koszty podania i monitorowania)	2 084,24 zł

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej (wszystkie linie leczenia)

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***		

* Wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem w ramach uzgodnionego programu lekowego B.52, przy założeniu 100% przejęcia rynku.

** Pacjenci leczeni pembrolizumabem w ramach obecnie refundowanych wskazań. Pembrolizumab jest obecnie finansowany w ramach dziesięciu programów lekowych.

*** Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem w ramach uzgodnionego programu lekowego B.52, przy uwzględnieniu udziałów rynkowych. Oszacowano, że PEM+SoC będzie stanowił % rynku w I roku i % rynku w II roku analizy.

Przedstawione w poniższej tabeli wyniki obejmują koszty całej ścieżki terapeutycznej leczenia płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, które mogłyby wystąpić w czasie trwania analizowanego 2 letniego horyzontu czasowego. Oznacza to, iż poniższe **wyniki uwzględniają zarówno koszty pierwszej linii leczenia (leczenie okołooperacyjne), jak i koszty kolejnych linii leczenia (nie objęte wnioskiem)**.

Uwzględnienie przez Wnioskodawcę kosztów kolejnych linii leczenia miało na celu odzwierciedlenie wpływu zastosowania pembrolizumabu na etapie początkowego leczenia okołooperacyjnego na przyszłe koszty terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Ograniczenia związane z brakiem jednoznacznych dowodów klinicznych na wpływ leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem na kolejne linie leczenia przedstawiono w rozdziale 2. *Kluczowe informacje i wnioski*.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant podstawowy (wszystkie linie leczenia)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty PEM+SoC	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
w tym koszty PEM	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty SoC				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty PEM+SoC				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
w tym koszty PEM				
Koszty SoC				
Koszty sumaryczne				
Wydatki inkrementalne				
Koszty PEM+SoC				
w tym koszty PEM				
Koszty SoC				
Koszty sumaryczne			34,9 mln zł	104,7 mln zł

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że objęcie refundacją pembrolizumabu w ramach leczenia okołoperacyjnego raka głowy i szyi związane byłoby z dodatkowymi wydatkami płatnika publicznego na poziomie 34,9 mln zł i 104,7 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy, w wariantcie bez RSS. Z kolei przy uwzględnieniu wariantu z RSS, wydatki płatnika publicznego wynosiłyby i , odpowiednio w I i II roku analizy.

6.2.2. Wyodrębnione wyniki dla leczenia okołoperacyjnego

W odpowiedzi na wezwanie Agencji o uzupełnienie analiz, Wnioskodawca wyodrębnił w modelu wariant wyników analizy wpływu na budżet uwzględniający tylko koszty pierwotnego leczenia okołoperacyjnego, bez uwzględnienia kolejnych linii leczenia (tj. wyodrębniono koszty bezpośrednio odpowiadające wnioskowanemu rozszerzeniu programu lekowego).

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant dodatkowy (tylko leczenie okołoperacyjne)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty PEM+SoC	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
w tym koszty PEM	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Koszty SoC				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty PEM+SoC				
w tym koszty PEM				
Koszty SoC				
Koszty sumaryczne				
Wydatki inkrementalne				
Koszty PEM+SoC				
w tym koszty PEM				
Koszty SoC				
Koszty sumaryczne			40,8 mln zł	121,8 mln zł

Brak uwzględnienia kosztów kolejnych linii leczenia w modelu wpłynęło na zwiększenie prognozowanych wydatków NFZ o 16,9% w I roku i 16,3% w II roku, w stosunku do wariantu podstawowego (w wariantcie bez RSS). W wariantcie uwzględniającym RSS, wydatki wzrosły o odpowiednio o i w stosunku do wariantu podstawowego.

Wzrost wydatków po usunięciu w modelu kosztów kolejnych linii leczenia wynika z założenia Wnioskodawcy o wpływie okołoperacyjnego zastosowania pembrolizumabu na zmniejszenie prawdopodobieństwa nawrotów/progresji w horyzoncie czasowym analizy.

Ograniczenia związane z brakiem jednoznacznych dowodów klinicznych na wpływ leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem na kolejne linie leczenia przedstawiono w rozdziale 2. *Kluczowe informacje i wnioski.*

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości. Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie [REDACTED]

Tabela 26. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości (bez RSS/ z RSS)

Nazwa scenariusza	I rok	Różnica względem wariantu podstawowego	II rok	Różnica względem wariantu podstawowego
Wariant podstawowy	34,9 mln zł/ [REDACTED]	-	104,7 mln zł/ [REDACTED]	-
Parametry pierwotnie testowane przez Wnioskodawcę o największym wpływie na wyniki				
Udziały PEM+SoC w rynku: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udziały PEM+SoC w rynku: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Parametry testowane przez Wnioskodawcę w odpowiedzi na wezwanie AOTMiT				
Udziały PEM+SoC w rynku: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Udziały PEM+SoC w rynku: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowanie liczebności populacji należy uznać jako zasadniczo prawidłowe, niemniej jednak wątpliwości budzi założenie Wnioskodawcy dotyczące pomniejszenia populacji docelowej o [REDACTED] pacjentów, którzy nie podejmą żadnej formy leczenia – ani systemowego, ani operacyjnego. [REDACTED] Agencja zwraca jednak uwagę, że Wnioskodawca nie przedstawił danych literaturowych potwierdzających występowanie [REDACTED] W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analizy Wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości, w którym [REDACTED]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, co pozostaje zgodne z wytycznymi HTA. Niemniej jednak, mając na uwadze decyzję Wnioskodawcy o dodatkowym uwzględnieniu w modelu kosztów kolejnych linii leczenia, użyteczne byłoby przedstawienie wyników również w dłuższym horyzoncie czasowym. Wydaje się to szczególnie zasadne w kontekście zapisów programu lekowego dotyczących kryteriów kwalifikacji do kolejnych linii leczenia niwolumabem i pembrolizumabem. Zapisy te dopuszczają możliwość ponownego leczenia immunoterapią po wcześniejszej immunoterapii okołooperacyjnej, pod warunkiem, że została ona zakończona co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownej immunoterapii. W konsekwencji, realna praktyka kliniczna stosowana w Polsce umożliwiałaby ponowną immunoterapię u pacjentów z nawrotem/progresją poza analizowanym horyzontem czasowym.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Ceny leków uwzględnione w modelu były aktualne na dzień złożenia wniosku (grudzień 2025 r.), jednak po tej dacie zidentyfikowano obniżenie ceny niwolumabu względem wartości przyjętej w modelu, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 czerwca 2026 r. W ramach obliczeń własnych Agencja dokonała aktualizacji ceny niwolumabu, przyjmując wartość zgodną z ww. obwieszczeniem MZ. Z uwagi na utratę wyłączności rynkowej w lipcu bieżącego roku przez lek Keytruda - na Obwieszczeniu MZ z dnia 18.06.2026 r. dokonano obniżenia ceny wnioskowanej technologii. W przedłożonych analizach Wnioskodawca nie prognozował wysokości nowej ceny leku, przyjmując pierwotną cenę jako konserwatywny wariant analizy. Z uwagi jednak na opublikowaną wysokość nowej ceny leku, w ramach obliczeń własnych Agencja przedstawiła wariant wyników uwzględniających obniżoną cenę wnioskowanej technologii.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił precyzyjnych uzasadnień dla przyjętych założeń dotyczących udziałów rynkowych. W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym założono, że PEM+SoC będzie stanowił [] rynku w I roku oraz [] rynku w II roku analizy. Z przedstawionych materiałów wynika jednak, że rozkład ten oparto na opiniach [] W związku z powyższym, Agencja wezwała Wnioskodawcę do uzupełnienia analiz w zakresie testowania parametrów udziałów rynkowych. Wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości zwiększający udziały PEM+SoC w rynku do [] w I roku oraz [] w II roku. Agencja przyjmuje przy tym argumentację Wnioskodawcy, zgodnie z którą pełne przejście rynku przez PEM+SoC w pierwszych dwóch latach refundacji jest mało prawdopodobne ze względu na ograniczenia wdrożeniowe. Niemniej jednak założenie o przejściu rynku na poziomie [] w I roku refundacji (przez terapię skuteczną i bezpłatną) nie wydaje się systemowo nierealistyczne, a przy takim scenariuszu wydatki NFZ wzrastają o [] w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		Wątpliwości budzą również przyjęte w modelu udziały rynkowe poszczególnych terapii systemowych stosowanych w kolejnych liniach leczenia, tj. po progresji lub nawrocie choroby. W opinii Agencji założenie, że [REDAKTOWANO] pacjentów będących w stanie lokalnego/regionalnego nawrotu (L/R) pozostanie bez aktywnego leczenia, nie zostało należycie uprawdopodobnione danymi klinicznymi odzwierciedlającymi polską praktykę leczenia. Podobne wątpliwości budzi założenie, że jedynie u [REDAKTOWANO] tych pacjentów w ramieniu SoC zastosowano by terapię pembrolizumabem, podczas gdy jest ona obecnie refundowanym standardem leczenia nawrotu miejscowego i/lub regionalnego w ramach programu lekowego B.52. Wspomniany powyżej procentowy rozkład terapii systemowych Wnioskodawca przyjął na podstawie dwóch źródeł danych: opinii ekspertów, wykorzystanych w analizie podstawowej oraz nieopublikowanych danych z badania KEYNOTE-689, wykorzystanych w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej. W odniesieniu do obu tych źródeł Agencja identyfikuje zastrzeżenia: • Badanie ankietowe zostało oparte na opinii 3 ekspertów, [REDAKTOWANO] • Badanie kliniczne KEYNOTE-689 nie zostało zaprojektowane jako badanie oceniające wpływ okołoperacyjnego leczenia pembrolizumabem na stosowanie kolejnych linii leczenia. Zarówno treść publikacji, załącznik do publikacji, jak i protokół badania jednoznacznie wskazują, że uczestnicy byli losowo przydzielani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej neoadiuwantowy i adiuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu ze standardową opieką, tj. grupy pembrolizumabu, albo do grupy otrzymującej wyłącznie standardową opiekę, tj. grupy kontrolnej. Standardowa opieka obejmowała zabieg operacyjny oraz adiuwantową radioterapię z cisplatyną lub bez cisplatyny. Jedynym odniesieniem do kolejnej linii leczenia w dostępnej publikacji jest informacja, że 11 pacjentów z ramienia PEM+SoC kontynuowało terapię po zakończeniu badania, podczas gdy w grupie SoC nie odnotowano takich pacjentów. Natomiast udziały rynkowe poszczególnych terapii systemowych stosowanych w kolejnych liniach leczenia Wnioskodawca oparł na danych niepublikowanych. Zgodnie z deklaracją Wnioskodawcy, w badaniu KEYNOTE-689 w grupie PEM+SoC [REDAKTOWANO]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Jako komparatory w analizie klinicznej i ekonomicznej przyjęto SOC (tj. operacja + radioterapia ± cisplatyna) co odpowiada strukturze rynku przedstawionej w BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów modelu. Parametry o istotnym wpływie na wyniki analizy podstawowej przedstawiono w rozdziale 6.2.2. <i>Wyniki analizy wrażliwości</i> .

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet zweryfikowano poprzez ocenę systemowej zasadności przyjętych założeń oraz weryfikację struktury i obliczeń modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Szczegółowe uwagi i wątpliwości w przedmiotowym zakresie przedstawiono w tabeli powyżej. Pozostałe elementy struktury modelu i założeń Wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.

Głównym ograniczeniem wpływającym na niepewność wyników analizy wpływu na budżet są wątpliwości odnośnie przyszłej struktury rynku wynikające z przejmowania udziałów przez terapię PEM+SOC. Jak wskazują wyniki analizy wrażliwości – przyjęcie założenia wzrostu udziału PEM + SOC w rynku do [] w I roku spowodowało wzrost dodatkowych wydatków o [] w porównaniu do wyników analizy podstawowej (wzrost z [] do [] w wariantie bez RSS (i odpowiednio z [] zł do [] zł, w wariantie z RSS).

Ponadto, dodatkowym źródłem niepewności są uwzględnione w modelu koszty kolejnych linii leczenia. Niepewność ta wynika m.in. z wykorzystania niepublikowanych danych a badania KEYNOTE-689, które nie odpowiadają w pełni warunkom polskiego systemu ochrony zdrowia i nie pochodzą z analizy objętej protokołem badania.

W toku prac nad analizą weryfikacyjną otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego – prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego (Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej), który wskazał, iż rocznie odnotowuje się ok 5 500 nowych zachorowań na nowotwory głowy i szyi. Zgodnie z oszacowaniami prof. Krzakowskiego, odsetek osób wśród powyższej populacji, którzy kwalifikowaliby się do leczenia pembrolizumabem wynosiłby 10% rocznie, co stanowiłoby wartość [] wariant oszacowań Wnioskodawcy ([]). Agencja zwraca tu również uwagę, że założenia scenariusza minimalnego i maksymalnego analizy oparto na [] przeprowadzonego przez Wnioskodawcę.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przedstawiono wpływ modyfikacji ceny leku Opdivo (niwolumabu) na wyniki analizy wpływu na budżet oraz aktualizację ceny pembrolizumabu wynikającą z utraty wyłączności rynkowej.

Niwolumab nie stanowi bezpośredniej technologii alternatywnej dla pembrolizumabu we wnioskowanej populacji, gdyż stosowany jest w kolejnych liniach leczenia u pacjentów ze wznową choroby. Niemniej jednak wyniki w modelu Wnioskodawcy opierają się na założeniu o wpływie pembrolizumabu na zredukowanie kosztów dalszych linii leczenia.

Obliczenia wykonano w modelu Wnioskodawcy:

- Wariant 1: aktualizacja ceny leku Opdivo (niwolumab) na zgodną z aktualnym (na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA) Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 czerwca 2026 r. Cena nie uwzględnia RSS;
- Wariant 2: []
- Wariant 3: obniżenie ceny leku Keytruda (pembrolizumab) wynikającą z utraty wyłączności rynkowej (w modelu zmodyfikowano tylko cenę bez RSS).

Tabela 28. Wydatki inkrementalne BIA: obliczenia własne Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				
Wariant podstawowy Wnioskodawcy	34,9 mln zł	104,7 mln zł	[]	[]
Wariant 1: aktualizacja ceny Opdivo	35,3 mln zł	105,8 mln zł	[]	[]
Wariant 2: []	[]	[]	[]	[]
Wariant 3: Obniżenie ceny leku Keytruda	25,4 mln zł	77,9 mln zł	[]	[]

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Celem podlegającego ocenie wniosku refundacyjnego jest **rozszerzenie istniejącego programu lekowego B.52. Leczenie chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi (ICD-10 C01, C02, C03, C04, C05, C06, C09, C10, C12, C13, C14, C32)** o pacjentów z resekcyjnym, nieprzerzutowym rakiem płaskonabłonkowym obszaru głowy i szyi, którzy kwalifikują się do immunoterapii okołooperacyjnej pembrolizumabem.

Aktualnie w ramach programu lekowego B.52 refundowane jest leczenie immuno-onkologiczne pembrolizumabem oraz niwolumabem u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem obszaru głowy i szyi. Wnioskowane rozszerzenie programu lekowego polega więc na wprowadzeniu pembrolizumabu do leczenia okołooperacyjnego, tj. jako terapii stosowanej na wcześniejszym etapie choroby.

W konsekwencji, wprowadzenie immunoterapii okołooperacyjnej zmieni kontekst stosowania obecnie refundowanych terapii immunologicznych w chorobie nawrotowej lub przerzutowej. U części pacjentów, u których po zakończeniu leczenia okołooperacyjnego wystąpi nawrót choroby lub przerzuty, zastosowanie pembrolizumabu albo niwolumabu w ramach dalszego leczenia systemowego będzie oznaczało **ponowne zastosowanie immunoterapii, a nie jak dotychczas – zastosowanie pierwszorazowe**.

Jest to o tyle istotne, iż aktualne kryteria kwalifikacji do leczenia pembrolizumabem i niwolumabem w ramach programu lekowego B.52 **nie pozwalają na stosowanie wcześniejszej immunoterapii**. Stąd, w celu zachowania ciągłości ścieżki terapeutycznej tj. możliwości ponownej immunoterapii w przypadku potencjalnego wystąpienia wznowy/progresji po wcześniejszej immunoterapii okołooperacyjnej – w ramach uzgodnionego programu lekowego Wnioskodawca **zaproponował modyfikację kryteriów kwalifikacji dla obecnie refundowanego leczenia pembrolizumabem i niwolumabem**.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zmiany w zapisach programów lekowych dotyczących obecnie refundowanych technologii lekowych

Obowiązujący program lekowy B.52	Projekt uzgodnionego programu lekowego B.52	Komentarz AOTMiT
Pembrolizumab u pacjentów z nawrotem/przerzutami (kryteria kwalifikacji, rozdział 1.1.1)		
3) <i>niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem chemioterapii lub leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego;</i>	3) <i>niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyłączeniem:</i> a) <i>chemioterapii lub</i> b) <i>leczenia celowanego stosowanego łącznie z napromienianiem w ramach leczenia radykalnego lub</i> c) <i>immunoterapii (jednak dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie immunoterapii okołooperacyjnej, jeśli zostało ono zakończone w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapią);</i>	Nowe zapisy umożliwiają ponowne zastosowanie immunoterapii w ramach programu lekowego, tj. immunoterapię pembrolizumabem u pacjentów z nawrotem choroby lub przerzutami po wcześniejszej immunoterapii okołooperacyjnej. Należy jednak podkreślić, że zaproponowane zmiany w programie lekowym wykraczają poza zakres wnioskowanej terapii , gdyż dotyczą kryteriów kwalifikacji dla leków w kolejnych liniach leczenia. Z uwagi jednak na fakt, że ChPL Keytruda (pembrolizumab) nie odnosi się wprost do możliwości ponownej immunoterapii, zastosowanie to należałoby uznać za użycie poza wskazaniami rejestracyjnymi, tj. off-label.
Niwolumab u pacjentów z nawrotem/przerzutami (kryteria kwalifikacji, rozdział 2.1.1)		
3) <i>brak wcześniejszego leczenia lekami z grupy anty-PD-L/PD-L1</i>	3) <i>brak wcześniejszego leczenia lekami z grupy anty-PD L/PD-L1 (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie immunoterapii okołooperacyjnej, jeśli zostało ono zakończone w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapią).</i>	Nowe zapisy umożliwiają ponowne zastosowanie immunoterapii w ramach programu lekowego, tj. immunoterapię niwolumabem u pacjentów z nawrotem choroby lub przerzutami po wcześniejszej okołooperacyjnej immunoterapii pembrolizumabem. Należy jednak podkreślić, że zaproponowane zmiany w programie lekowym wykraczają poza zakres wnioskowanej terapii , gdyż dotyczą kryteriów kwalifikacji dla leków w kolejnych liniach leczenia. Z uwagi jednak na fakt, że ChPL Opdivo (niwolumab) nie odnosi się wprost do możliwości ponownej immunoterapii, zastosowanie to należałoby uznać za użycie poza wskazaniami rejestracyjnymi, tj. off-label.

Zapisy programu lekowego dotyczące leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem są zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Agencja proponuje dodatkowo dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

W ramach prac nad AWA zwrócono się do ekspertów klinicznych z pytaniem o ewentualne uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), od którego otrzymano opinię w ramach prac nad niniejszą AWA – nie zgłosił uwag do proponowanych zapisów programu lekowego.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: okołooperacyjne leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – [http:// www.cda-amc.ca](http://www.cda-amc.ca);
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.05.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Keytruda, pembrolizumab, head and neck carcinoma, neoadjuvant treatment, adjuvant treatment. Włączano dokumenty opublikowane w języku angielskim lub polskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne, w tym 1 warunkową. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wydłużenie przeżycia i czasu do pogorszenia się stanu pacjenta. W rekomendacji warunkowej wskazano na konieczność obniżenia ceny leku, a także wskazano, iż pembrolizumab powinien być stosowany u pacjentów z nowozdiagnozowanym HNSCC (wyjątki mogą stanowić pacjenci z resekcijną wznową po ≥ 6 mies. po wcześniejszym leczeniu) i w stosunkowo dobrym stanie sprawności.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Rekomendacje refundacyjne dla leku Keytruda (pembrolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2026	Neoadjuwantowe i adjuwantowe leczenie resekcyjnego, miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi	Rekomendacja pozytywna Pembrolizumab może być stosowany, w ramach zarejestrowanego wskazania jako opcja terapeutyczna w leczeniu resekcyjnego, miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥ 1: ▪ jako terapia neoadjuwantowa (w monoterapii); ▪ następnie jako terapia adjuwantowa w skojarzeniu z radioterapią z lub bez cisplatyny; ▪ a potem jako monoterapia. Pembrolizumab musi być finansowany w ramach NHS w ww. wskazaniu, jeśli uznany zostanie za najbardziej odpowiednią opcję leczenia. Istnieje wystarczająca liczba dowodów, które pokazują, że pembrolizumab przynosi korzyści i jest opłacalny (oszacowania dotyczące opłacalności stosowania pembrolizumabu w omawianym wskazaniu mieszczą się w przedziale akceptowalnym przez NICE), dlatego można go stosować rutynowo w NHS w powyższej populacji. W wytycznych wskazano na brak innej neoadjuwantowej terapii w leczeniu HNSCC. Dowody z badań klinicznych pokazują, że neoadjuwantowa i adjuwantowa terapia pembrolizumabem wydłuża czas do pogorszenia się stanu pacjenta. Dowody sugerują również, że może to zwiększać długość życia w porównaniu z standardowym leczeniem. Pembrolizumab jest dostępny w ramach NHS z rabatem, a jego wysokość stanowi tajemnicę handlową.
CDA 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z resekcijnym, miejscowo zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, z ekspresją PD-L1 ≥ 1 , jako neoadjuwantowa monoterapia, kontynuowana jako terapia adjuwantowa w skojarzeniu z radioterapią z lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia	Rekomendacja pozytywna warunkowa <u>Warunki:</u> ▪ redukcja kosztów; ▪ stosunkowo dobry stan zdrowia pacjenta (mierzony wg stanu sprawności); ▪ pacjenci nowozdiagnozowani; ▪ Keytruda nie powinna być stosowana u pacjentów: z bardziej zaawansowaną chorobą (stadium T4b i/lub N3 lub przerzuty odległe); z rakiem poza jamą ustną, gardłem lub krtanią; po wcześniejszym leczeniu raka głowy i szyi. Wyjątki mogą stanowić pacjenci z resekcijną wznową po ≥ 6 mies. po wcześniejszym leczeniu. <u>Uzasadnienie:</u> ▪ Dowody z badania klinicznego wykazały, że Keytruda, stosowana najpierw w ramach monoterapii przed operacją (neoadjuwantowo), następnie wraz ze standardowym leczeniem po operacji (adjuwantowo), a następnie ponownie w monoterapii, pomogła pacjentom żyć dłużej i opóźniła postęp lub powrót ich nowotworu w porównaniu do samego standardowego leczenia.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		▪ Keytruda może pomóc zaspokoić niektóre ważne potrzeby pacjentów poprzez spowolnienie lub zapobieganie nawrotowi ich nowotworu, wywoływanie możliwych do opanowania skutków ubocznych oraz pomoc w utrzymaniu jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL). ▪ Obniżenie ceny leku Keytruda zmniejszy niepewność dotyczącą opłacalności stosowania pembrolizumabu w omawianym wskazaniu.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Belgia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Bułgaria	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Cypr	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Dania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Estonia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Francja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Grecja	Tak	Tak	Monoterapia w leczeniu operacyjnego, miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, jako terapia neoadjuwantowa, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z/lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ; a także we wskazaniach z badań: KN006, KN010, KN024, KN040, KN045, KN048, KN052, KN054, KN087/KN013, KN164/KN158, KN177, KN189, KN204, KN355, KN407, KN426, KN522, KN564, KN590, KN716, KN775, KN811, KN826, KN859, KN966, KN671		
Hiszpania	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Monoterapia w leczeniu operacyjnego, miejscowo zaawansowanego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, jako terapia neoadjuwantowa, kontynuowane jako leczenie adjuwantowe w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z/lub bez cisplatyny, a następnie jako monoterapia u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ; a także we wskazaniach z badań: KN006, KN010, KN024, KN040, KN045, KN048, KN052, KN054, KN087/KN013, KN091, KN164/KN158, KN177, KN189, KN204, KN355, KN407, KN426, KN483, KN522, KN564, KN581, KN590, KN671, KN716, KN775, KN811, KN826, KN859, KN868, KN966, KNA18, KNA39		
Łotwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Norwegia	Tak	Nie	Nie dotyczy		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Portugalia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Słowacja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Węgry	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Nie	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Keytruda (pembrolizumab) jest finansowany w 2 krajach (Grecja i Luksemburg) UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji ze środków publicznych. W obu krajach lek Keytruda jest finansowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym dot. raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (HNSCC).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Problemu Decyzyjnego	Pembrolizumab (Keytruda) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest. Warszawa, 2025.
Analiza Kliniczna	Pembrolizumab (Keytruda) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza kliniczna. HealthQuest. Warszawa, 2025.
Analiza Ekonomiczna	Pembrolizumab (Keytruda) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza ekonomiczna. HealthQuest. Warszawa, 2025.
Analiza Wpływu na Budżet	Pembrolizumab (Keytruda) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest. Warszawa, 2025.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Pembrolizumab (Keytruda) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest. Warszawa, 2026.

Badania pierwotne i wtórne

KEYNOTE-689	Uppaluri R, et al.: 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.
Adkins 2025	Adkins D, 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.
Lee 2025	Lee NY, 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).
Uppaluri 2025a	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.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA 2025	Canada's Drug Agency (CDA-AMC): Reimbursement Recommendation. Pembrolizumab (Keytruda). October 2025 Volume 5 Issue 10 https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PC0410-Pembrolizumab_Recommendation.pdf
NCCN 2.2026	National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Head and Neck Cancers. Version 1.2026 – December 8, 2025.
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Technology appraisal guidance; Published: 21 April 2026. www.nice.org.uk/guidance/ta1145

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji: 22.04.2026 r.)
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo (data ostatniej aktualizacji: 2.06.2026 r.)
Golicki 2010	Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ.: Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. Value Health. 2010;13(2):289-97.
Hernández Alava 2022	Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A.: Estimating EQ-5D by age and sex for the UK: Report by the Decision Support Unit (2022). https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/estimating-eq-5d
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. NICE health technology evaluations: the manual [PMG36]. 2022. https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation
Obwieszczenie MZ z dnia 17.06.2026 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.