Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi ≥1%

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Wkład pracy

[redacted]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Bristol-Myers Squibb. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Bristol-Myers Squibb
Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa

Spis treści

Spis treści ... **2**

Wykaz skrótów i akronimów ... **6**

Streszczenie ... **9**

1 Analiza problemu decyzyjnego ... **14**

2 Cel analizy ... **15**

3 Metodyka ... **17**

3.1 Strategia wyszukiwania badań ... 17

3.2 Kryteria kwalifikacji badań ... 18

3.3 Strategia ekstrakcji danych ... 19

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań ... 19

3.5 Metody syntezy danych ... 21

3.6 Metody porównania pośredniego ... 21

4 Wyniki ... **23**

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych ... 23

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych ... 37

4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy ... 40

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy ... 40

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań ... 44

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach ... 47

4.2.1.4 Opis populacji ... 48

4.2.1.5 Opis punktów końcowych ... 51

4.3 Heterogeniczność badań ... 53

4.3.1 Badania włączone do metaanalizy sieciowej ... 53

4.4 Analiza skuteczności ... 56

4.4.1 Skuteczność leczenia okołooperacyjnego niwolumabem w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią ... 56

4.4.1.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) ... 56

4.4.1.1.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1% ... 57

4.4.1.1.2 Populacja ogólna (populacja ITT) ... 58

4.4.1.2 Przeżycie całkowite (OS) ... 61

4.4.1.2.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1% ... 61

4.4.1.2.2 Populacja ogólna (populacja ITT) ... 62

4.4.1.3 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) ... 63

4.4.1.3.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1% ... 64

4.4.1.3.2 Populacja ogólna (populacja ITT) ... 64

4.4.1.4 Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) ... 66

4.4.1.4.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1% ... 66

4.4.1.4.2 Populacja ogólna (populacja ITT) 66
4.4.1.5 Przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej 68
4.4.1.6 Obiektywna odpowiedź na leczenie 70
4.4.1.7 Punkty końcowe związane z operacją 70
4.4.1.8 Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PRO) 75
4.4.2 Skuteczność leczenia okołooperacyjnego niwolumabem w porównaniu z pembrolizumabem 77
4.4.2.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) 77
4.4.2.1.1 NMA 77
4.4.2.1.2 FP-NMA 78
4.4.2.1.3 ML-NMR 78
4.4.2.2 Przeżycie całkowite (OS) 79
4.4.2.3 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) 79
4.5 Analiza bezpieczeństwa 81
4.5.1 Bezpieczeństwo leczenia okołooperacyjnego niwolumabem w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią 81
4.5.1.1 Zdarzenia niepożądane 81
4.5.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane 86
4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia 88
4.5.1.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 89
4.5.1.5 Zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją 92
4.5.1.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania 93
4.5.1.7 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym 96
4.5.1.8 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu 98
4.5.2 Bezpieczeństwo leczenia okołooperacyjnego niwolumabem w porównaniu z pembrolizumabem 98
4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL 100
5 Ograniczenia 104
6 Dyskusja 106
6.1 Dostępne dane i zastosowane metody 106
6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych 107
6.3 Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych 116
6.3.1 Chen 2024 116
6.3.2 He 2024 117
6.3.3 Li 2025 117
6.3.4 Meng 2024 118
6.3.5 Patel 2025 119
6.3.6 Wang 2025 120
6.3.7 Wu 2024 120
6.3.8 Zhang 2024 121
6.4 Wyniki innych analiz 122

6.4.1 Awad 2024 122
6.4.2 He 2024a 123
6.4.3 Pulla 2024 124
6.4.4 Moro-Sibolot 2025 125
7 Wnioski 126
8 Aneks 127
8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych 127
8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych komparatorów 129
8.3 Skala AMSTAR 132
8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane 136
8.5 Kryteria Cook'a 137
8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych 138
8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych 138
8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych 141
8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych 141
8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych okołooperacyjnego pembrolizumabu 143
8.11 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych okołooperacyjnego pembrolizumabu 143
8.12 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy 144
8.12.1 Skala sprawności ECOG 144
8.12.2 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1 144
8.12.3 Kwestionariusz NSCLC-SAQ 145
8.12.4 Kwestionariusz FACT-L 146
8.12.5 Kwestionariusz EQ-5D-3L 149
8.12.6 Kwestionariusz PROMIS Physical Function Short-Form 8c 151
8.13 Przegląd systematyczny badań klinicznych pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym 152
8.13.1 Metodyka 152
8.13.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych 153
8.13.3 Charakterystyka badań komparatora włączonego do analizy 155
8.13.3.1 Metodologia badań komparatora włączonych do analizy 155
8.13.3.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań 158
8.13.3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia 160
8.13.3.4 Opis populacji 161
8.13.3.5 Opis punktów końcowych 165
8.13.4 Analiza skuteczności 166
8.13.4.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) 166
8.13.4.2 Przeżycie całkowite (OS) 167
8.13.4.3 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) 168
8.13.4.4 Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) 169
8.13.5 Analiza bezpieczeństwa 169

8.14 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej 171

Spis rycin **173**

Spis tabel **175**

Bibliografia **179**

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)
AJCC	*American Joint Committee on Cancer*
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego *(ang. anaplastic lymphoma kinase)*
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	pole pod krzywą (ang. *area under the curve*)
b.d.	brak danych
BICR	zaślepiony niezależny przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*);
BIPR	zaślepiony niezależny przegląd patomorfologiczny (ang. *blinded independent pathological review*);
BOR	najlepsza ogólna odpowiedź (ang. *best overall response*)
CADTH	*Canada's Drug and Health Technology Agency*
CCT	próba kliniczna bez randomizacji (ang. *clinical controlled trial)*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CR	całkowita odpowiedź (ang. *complete response*)
CTCAE	Kryteria Terminologiczne dla Zdarzeń Niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
ctDNA	krążące DNA nowotworowe (ang. *circulating tumor DNA*)
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*)
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*)
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EQ VAS	druga część kwestionariusza EQ-5D, zawierająca wizualną skalę analogową (ang. *Visual Analogue Scale*)
EQ-5D-3L	*EuroQol-5 Dimensions-3 Level*
FACT-L	*Functional Assessment of Cancer Therapy - Lung*
FAERS	system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
FP-NMA	analiza sieciowa z wykorzystaniem funkcji wielomianów ułamkowych (ang. *fractional polynomial*)
GGN	górna granica normy
HAS	*Haute Autorité de Santé*
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)

ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
ICI	inhibitor punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitor*)
INHATA	*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*
IQR	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)
IQWIG	*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*
IRT	interaktywny system odpowiedzi (ang. *interactive response technology*)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)
MD	średnia różnica (ang. *mean difference*)
ML-NMR	analiza sieciowa regresji wielopoziomowej (ang. *multilevel network meta-regression*)
MPR	duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. *non-small cell lung cancer*)
NE	nie do oszacowania (ang. *not estimable*)
neoCT	neoadjuwantowa chemioterapia
neoNIVO-CT	neoadjuwantowy niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią
neoPEM-CT	neoadjuwantowy pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NMA	analiza sieciowa (ang. *network meta-analysis*)
NNH	liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to harm*)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji przez, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. n*umber needed to treat*)
NR	nie uzyskano (ang. *not reached*)
NSCLC-SAQ	*Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire*
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*)
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PBAC	*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
pCR	całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death ligand-1*)
periNIVO	niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
periPEM	pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
PFS2	przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (ang. *progression-free survival on next line therapy*)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*);

pRCT	pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. *pragmatic randomized controlled trial*)
PRO	punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*)
PROMIS	*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*
Q3W	co 3 tygodnie (ang. *every 3 weeks*)
Q4W	co 4 tygodnie (ang. *every 4 weeks*)
R	randomizacja (ang. *randomized*)
R0	resekcja R0 – radykalne wycięcie guza pierwotnego (nowotwór całkowicie usunięty)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
RD	różnica ryzyka (ang. *risk difference*)
RECIST v1.1.	kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1*)
RR	ryzyko względne (ang. *relative risk*)
SD	choroba stabilna (ang. *stable disease*)
TNM	klasyfikacja guza pierwotnego uwzględniająca jego wielkość, obecność przerzutów w węzłach chłonnych oraz występowanie przerzutów odległych (ang. *Tumor Nodules Metastases*)
TPS	procentowy wskaźnik proporcji guza (ang. *tumor-propotion score)*
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*)
TTDD	czas potrzebny do ostatecznego pogorszenia objawów (ang. *time to definitive deterioration*)
TTDM	czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to distant metastases*)
UI	wskaźnik użyteczności (ang. *utility index*)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAERS	*Vaccine Adverse Event Reporting System*
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Streszczenie

Tło kliniczne

Rak płuca, nazywany również oskrzelopochodnym, to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyścielających drogi oddechowe. Miejsca powstawania nowotworu stanowią oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Ze względu na cechy histologiczne wyróżnia się dwa główne typy raka płuca: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków oraz drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca. Do powstania nowotworu płuca dochodzi wskutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego, zachodzącej w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki oraz jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej w wyniku działania czynników rakotwórczych. Najczęstszą przyczyną powstania raka płuc jest palenie tytoniu. Szacuje się, że czynnik ten odpowiada za 90% przypadków zachorowań. Wśród czynników ryzyka zachorowania na nowotwór płuc, na drugim miejscu klasyfikuje się kontakt z kancerogennymi substancjami chemicznymi i pierwiastkami promieniotwórczymi. Wzrost ryzyka zachorowania na raka płuc może być spowodowany także przez zanieczyszczenie środowiska, a przede wszystkim - powietrza. Ryzyko zachorowania na nowotwór płuc wrasta również wraz z wiekiem - większość zachorowań występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci rejestrowana jest w populacji po 65. roku życia. Szczyt ryzyka zachorowania na nowotwór płuc przypada w ósmej oraz na przełomie szóstej i siódmej dekady życia odpowiednio u mężczyzn i kobiet.

Rak płuca we wczesnym stadium zaawansowania przebiega zazwyczaj bezobjawowo, stanowiąc jeden z tych nowotworów złośliwych, w przypadku których objawy choroby pojawiają się zwykle późno. Większość objawów raka płuc nie jest specyficzna dla tej choroby z racji częstego ich występowania w przypadku wielu innych chorób m.in. infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia płuc czy gruźlicy. Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Najważniejszym czynnikiem wpływającym na długość życia chorych z rakiem płuca jest wczesne rozpoznanie nowotworu uwzględniające jego stopień zaawansowania i typ histologiczny. Rak płuca najczęściej diagnozowany jest jednak w IIIB lub IV stadium zaawansowania choroby (60% chorych). Ogółem 5 lat przeżywa około 10-15% chorych, u których rozpoznano NDRP. U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-IIIA, 5 lat przeżywa około 40% pacjentów. Pacjenci w IV stopniu zaawansowania klinicznego stanowią najgorzej rokującą grupę chorych na NDRP, u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi ≥1%.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook*.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do dnia 16.07.2025, zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (CheckMate 77T) oraz jedno randomizowane badanie kliniczne komparatora, tj.: pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (KEYNOTE-671).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego niwolumabu z przyjętym w analizie komparatorem, w przeglądzie wykorzystano [redacted]. W celu porównania bezpieczeństwa przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu w leczeniu okołooperacyjnym (periNIVO) w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią (neoCT) oceniano na podstawie wyników badania CheckMate 77T. Pacjenci w wyniku randomizacji (1:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących w trakcie terapii neoadjuwantowej niwolumab w dawce 360 mg skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny lub placebo skojarzone z chemioterapią opartą na związkach platyny, które podawane były co 3 tygodnie przez 4 cykle. Po 6 tygodniach od ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego oraz ponownym badaniu obrazowym, pacjenci poddawani byli zabiegowi chirurgicznemu. W okresie leczenia adjuwantowego, który rozpoczynał się w ciągu 90 dni po operacji, pacjenci w zależności od grupy, do której zostali przydzieleni w wyniku randomizacji na początku badania, otrzymywali niwolumab w dawce 480 mg lub placebo co 4 tygodnie przez 1 rok. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie histologii guza (płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowym), stadium choroby (II vs. III) i statusu PD-L1 (TPS ≥1% vs. <1% vs. nieoceniony/nieokreślony).

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T przedstawiono na podstawie wyników z pierwszej analizy pośredniej (data odcięcia danych: 26.07.2023; mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.) oraz przedłużonego okresu obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024; mediana czasu obserwacji: 41 mies.).

Wyniki skuteczności przedstawiono dla pacjentów ogółem (populacja ITT) i jeśli to było możliwe, dla pacjentów z populacji ITT wykazujących ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1% (populacja wnioskowana). Bezpieczeństwo terapii oceniono w populacji *as-treated* tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę niwolumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Skuteczność leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe w porównaniu do neoadjuwantowej chemioterapii w populacji wnioskowanej

Pierwsza analiza pośrednia (data odcięcia danych: 26.07.2023) wykazała, że terapia periNIVO w porównaniu z neoCT w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1% wiąże się z:

- **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) o 48%** (HR=0,52; 95%CI: 0,35; 0,78);

- **istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej** (MD=30,5%; 95%CI: 21,2; 39,4);
- **istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem wystąpienia dużej odpowiedzi patomorfologicznej** (MD=32,0%; 95%CI: 21,2; 41,9).

Po dłuższym czasie obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024) analiza wykazała, że terapia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji wnioskowanej wiąże się z:

- **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) o 47%** (HR=0,53; 95%CI: 0,36; 0,76);
- **istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka zgonu o 39%** (HR=0,61; 95%: 0,39; 0,97).

Szczegółowe informacje na temat skuteczności okołooperacyjnego niwolumabu w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią w populacji ITT wraz z istotnością statystyczną przedstawiono w dalszej części analizy klinicznej.

W odniesieniu do jakości życia, leczenie okołooperacyjne niwolumabem nie miało negatywnego wpływu na jakość życia w okresie leczenia i zmniejszyło ryzyko ostatecznego pogorszenia w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią.

Porównanie skuteczności leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe z pembrolizumabem w populacji wnioskowanej

[redacted]

Bezpieczeństwo leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe w porównaniu do neoadjuwantowej chemioterapii w populacji *as-treated*

W czasie pierwszej analizy pośredniej (mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.), **terapia periNIVO w porównaniu do neoCT wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wstąpienia**:

- ogółem: jakiegokolwiek ciężkiego AE dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,36; 95%CI: 1,07; 1,74; p=0,013), jakiegokolwiek ciężkiego AE stopnia ≥3 (RR= 1,43; 95%CI: 1,02; 1,98; p=0,035), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,26; 95%CI: 1,46; 3,49; p<0,001), jakiegokolwiek AE stopnia ≥3 prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,31; 95%CI: 1,26; 4,20; p=0,006), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia i związanego z leczeniem (RR=2,29; 95%CI: 1,16; 4,55; p=0,018), jakiegokolwiek AE stopnia ≥3 prowadzącego do przerwania leczenia i związanego z leczeniem (RR=2,61; 95%CI: 1,54; 4,43; p<0,001), jakiegokolwiek ciężkiego AE dowolnego stopnia i związanego z leczeniem (RR=2,02; 95%CI: 1,25; 3,25; p=0,004), jakiegokolwiek ciężkiego AE stopnia ≥3 i związanego z leczeniem (RR=2,41; 95%CI: 1,29; 4,48; p=0,006);
- leczenie neoadjuwantowe: jakiegokolwiek ciężkiego AE stopnia ≥3 (RR= 1,75; 95%CI: 1,03; 2,99; p=0,040), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia (RR= 1,89; 95%CI: 1,06; 3,37; p=0,031), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia i związanego z leczeniem (RR=2,19; 95%CI: 1,13; 4,22; p=0,020), jakiegokolwiek ciężkiego AE stopnia ≥3 i związanego z leczeniem (RR=2,11; 95%CI: 1,05; 4,23; p=0,035);

- leczenie adjuwantowe: jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia (RR= 3,06; 95%CI: 1,33; 7,01; p=0,008), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia związanego z leczeniem (RR=1,69; 95%CI: 1,26; 2,27; p=0,001), jakiegokolwiek AE stopnia ≥3 związanego z leczeniem (RR=3,21; 95%CI: 1,06; 9,73; p=0,039), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia i związanego z leczeniem (RR=3,75; 95%CI: 1,26; 11,11; p=0,017), jakiegokolwiek ciężkiego AE dowolnego stopnia i związanego z leczeniem (RR=5,35; 95%CI: 1,19; 24,01; p=0,028).

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podzielono na nieendokrynne i endokrynne. W przypadku zdarzeń nieendokrynnych, **leczenie periNIVO wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzkiem wystąpienia**: zapalenia płuc (RR=4,04; 95%CI: 1,15; 14,11; p=0,029) i wysypki (RR=5,55; 95%CI: 1,24; 24,75) p=0,025). W odniesieniu do zdarzeń endokrynnych, **leczenie periNIVO wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzkiem wystąpienia** niedoczynności tarczycy/zapalenia tarczycy (RR=6,30; 95%CI: 2,23; 17,83; p=0,001).

W badaniu CheckMate 77T, zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 40 (17,5%) pacjentów otrzymujących periNIVO i 48 (20,7%) pacjentów otrzymujących neoCT. **Autorzy publikacji Cascone 2024 podali, że dwa spośród odnotowanych zgonów w grupie periNIVO były związane z podanym leczeniem**. Zgony te były spowodowane zapaleniem płuc stopnia 5 (przy czym stopień 5 oznacza, że zdarzenie doprowadziło do zgonu ≤24 godziny po wystąpieniu choroby) i zapaleniem płuc stopnia 4. Oba zdarzenia wystąpiły po leczeniu neoadjuwantowym i u żadnego z pacjentów nie przeprowadzono operacji z zamiarem wyleczenia.

Szczegółowe informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych i ich istotności statystycznej przedstawiono w dalszej części analizy klinicznej.

Porównanie bezpieczeństwa leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe z pembrolizumabem w populacji wnioskowanej

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie okołooperacyjne niwolumabem **nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem w zakresie wystąpienia**: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do jego przerwania oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do zgonu.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jako leczenia neoadjuwantowego, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, w terapii operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca, w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią, zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 8 badań wtórnych: Chen 2024, He 2024, Li 2025, Meng 2024, Patel 2025, Wang 2025, Wu 2024 i Zhang 2024.

Badanie wtórne Chen 2024 miało na celu uszeregowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią poprzez porównania pośrednie. Przegląd systematyczny He 2024 koncentrował się na ocenie skuteczności dwóch metod immunoterapii stosowanych w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Autorzy publikacji Li 2025 porównywali skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów leczenia neoadjuwantowego w celu opracowania wytycznych dla praktyki klinicznej. Głównym celem badania wtórnego Meng 2024 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowej, adjuwantowej oraz okołooperacyjnej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z wyłączną chemioterapią w leczeniu NDRP. Dodatkowym celem było zbadanie skuteczności tych trzech sekwencji leczenia w określonych subpopulacjach i pośrednie porównanie ich skuteczności. Autorzy przeglądu systematycznego Patel 2025 postawili sobie za cel ocenę wpływu momentu podania immunoterapii na przeżycie u pacjentów z resekcyjnym rakiem płuca. Przegląd systematyczny Wang 2025 dotyczył oceny skuteczności różnych schematów immunoterapii neoadjuwantowej, w celu sformułowania zaleceń dotyczących jej

klinicznego zastosowania oraz ukierunkowania dalszych badań. W publikacji Wu 2024 celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowych i adjuwantowych immunoterapii w leczeniu NDRP. Z kolei w przeglądzie systematycznym Zhang 2024 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo okołooperacyjnej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z wyłączną chemioterapią u pacjentów z resekcyjnym NDRP.

W odniesieniu do skuteczności leczenia okołooperacyjnego niwolumabem, we wszystkich odnalezionych badaniach wtórnych wykorzystano wyniki z badania rejestracyjnego CheckMate 77T. Wyniki te są tożsame z tymi, które zostały opisane w publikacji głównej (Cascone 2024). Wnioski w publikacjach Chen 2024, He 2024, Li 2025, Meng 2024, Patel 2025, Wang 2025, Wu 2024 i Zhang 2024 były zgodne, a autorzy potwierdzili, że terapia okołooperacyjna może znacząco poprawić wyniki w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNIVO), u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 ≥1%, wiąże się ze statystycznie istotną poprawą przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową (neoCT). Zgodnie z wynikami badania CheckMate 77T, leczenie periNIVO w porównaniu z neoCT powodowało redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) o 47% oraz ryzyka zgonu o 39%. Dodatkowo, zastosowanie leczenia okołooperacyjnego z udziałem niwolumabu wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) oraz dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR).

Profil bezpieczeństwa leczenia periNIVO był możliwy do kontrolowania. Zgodnie z przewidywaniami dla schematu leczenia okołooperacyjnego, obejmującego fazę neoadjuwantową (skojarzenie chemioterapii z inhibitorem punktu kontrolnego) oraz fazę adjuwantową (monoterapia inhibitorem punktu kontrolnego), zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie kontrolnej. Podczas leczenia okołooperacyjnego niwolumabem ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 prowadzącego do przerwania leczenia, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem i prowadzącego do jego przerwania, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 związanego z leczeniem i prowadzącego do jego przerwania, jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a także jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 związanego z leczeniem, było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do leczenia neoadjuwantową chemioterapią.

[redacted]

Porównanie pośrednie pod względem bezpieczeństwa wykazało, że leczenie periNIVO nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia periPEM w zakresie wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia nasilenia związanego z leczeniem, ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia związanego z leczeniem i zdarzenia niepożądanego prowadzące do zgonu związanego z leczeniem.

Wprowadzenie niwolumabu do praktyki klinicznej, jako opcji leczenia okołooperacyjnego u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zwiększy dostępność nowoczesnych terapii i pozwoli na lepsze dopasowanie strategii leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi ≥1%. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 ≥1%, bez mutacji genu EGFR lub znanej translokacji ALK.
Interwencja (I)	Niwolumab (Opdivo®) skojarzony w chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, stosowany zgodnie z ChPL
Komparator (C)	• Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe • Chemioterapia neoadjuwantowa oparta na związkach platyny (komparator dodatkowy)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), • przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR), • duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR), • przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej, • obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), • punkty końcowe związane z operacją, • punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO) Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane przedstawione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych
Typ badań (S)	• badania randomizowane z grupą kontrolną, • badania kliniczne bez randomizacji, • badania wtórne.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym niwolumabu. Wnioskuje się o stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie po resekcji w monoterapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium zaawansowania IIA-IIIB (wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu i u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi ≥1%.

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, jako terapii neoadjuwantowej a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, w dawkowaniu zgodnym z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Programu Lekowego. Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Opdivo® przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Komparatory zostały wybrane na podstawie aktualnej sytuacji refundacyjnej w Polsce, stosowanej w Polsce praktyki klinicznej oraz krajowych i światowych wytycznych postępowania klinicznego. Pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10:C45)".

Jako komparatory, które są odpowiednie do porównania ich z produktem leczniczym Opdivo® uznano pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe oraz chemioterapię opartą na związkach platyny (komparator dodatkowy).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego.

W analizie klinicznej w celu przedstawienia skuteczności niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu ocenione zostaną następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), przeżycie całkowite (OS), całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR), duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR), przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej, obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), punkty końcowe związane z operacją i punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PRO). W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane będą wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w danym badaniu.

Do analizowanych typów badań należą: badania pierwotne tj. badania kliniczne, badania obserwacyjne oraz opracowania wtórne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, u pacjentów z niedrobnokomórkwym rakiem płuca, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu i wykazują ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny a następnie po resekcji w monoterapii, w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%.

- Medline (PubMed): do 16.07.2025,
- EMBASE (Embase.com): do 16.07.2025,
- Cochrane Library: do 16.07.2025.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
    - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
    - IQWIG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
    - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
    - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
    - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([redacted]), a następnie sprawdzona przez drugiego ([redacted]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów ([redacted]).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli.

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne (spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badan klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.5) , a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych), w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym, a po resekcji w leczeniu adjuwantowym niedrobnokomórkowego raka płuca.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli chorzy z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 ≥1%, bez mutacji genu EGFR lub znanej translokacji ALK.	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Niwolumab (Opdivo®) skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, stosowany zgodnie z ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	• Pembrolizumab (Keytruda®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe • Chemioterapia neoadjuwantowa oparta na związkach platyny (komparator dodatkowy)	Inne komparatory
Punkty końcowe	Skuteczność: • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), • przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR), • duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR), • przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej, • obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), • punkty końcowe związane z operacją, • punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO) Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane przedstawione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych • badania kliniczne bez randomizacji, • badania kliniczne jednoramienne, • badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), • przeglądy systematyczne	• prace przeglądowe i poglądowe, • opisy przypadków, opisy serii przypadków, • przeglądy niesystematyczne
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia	• raporty badań klinicznych, • abstrakty konferencyjne, • listy do redakcji, • doniesienia konferencyjne, • wersja edytorska artykułu.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim	Publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania ([redacted]), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza ([redacted]), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Metodykę badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena tendencyjności publikacyjnej, konflikt interesów (aneks 8.3). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi

11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości (AMSTAR).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (aneks 0) opisanej w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. *randomised controlled trial*, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. *pragmatic randomized controlled trial*, pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. *clinical controlled trial*, CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczasową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*), wraz z 95% przedziałem ufności.

Dane analizowano przy pomocy Microsoft Excel (Microsoft 365).

3.6 Metody porównania pośredniego

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT, w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej, np. metodą Buchera, porównania sieciowego metodą Bayesa, metaanalizy sieciowej metodą Lumley'a lub metaregresji (AOTMiT 2016).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność okołooperacyjnego niwolumabu z okołooperacyjnym pembrolizumabem, w przeglądzie wykorzystano [redacted].

[redacted]

[redacted]

W odniesieniu do porównania bezpieczeństwa okołooperacyjnego niwolumabu z okołooperacyjnym pembrolizumabem, w przeglądzie wykorzystano porównanie pośrednie wykonane w oparciu o metodę zaproponowaną przez Buchera (Bucher 1997). Zastosowanie porównania pośredniego przez wspólny komparator wynikało z braku badań klinicznych porównujących bezpośrednio okołooperacyjny niwolumab z okołooperacyjnym pembrolizumabem.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jako leczenia neoadjuwantowego, a następnie — po resekcji — w monoterapii jako leczenia adjuwantowego (periNIVO), w terapii operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca, w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią (neoCT), zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 8 badań wtórnych: Chen 2024, He 2024, Li 2025, Meng 2024, Patel 2025, Wang 2025, Wu 2024 i Zhang 2024.

Badanie wtórne Chen 2024 miało na celu uszeregowanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią poprzez porównania pośrednie. Przegląd systematyczny He 2024 koncentrował się na ocenie skuteczności dwóch metod immunoterapii stosowanych w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Autorzy publikacji Li 2025 porównywali skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów leczenia neoadjuwantowego w celu opracowania wytycznych dla praktyki klinicznej. Głównym celem badania wtórnego Meng 2024 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowej, adjuwantowej oraz okołooperacyjnej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z wyłączną chemioterapią w leczeniu NDRP. Dodatkowym celem było zbadanie skuteczności tych trzech sekwencji leczenia w określonych subpopulacjach i pośrednie porównanie ich skuteczności. Autorzy przeglądu systematycznego Patel 2025 postawili sobie za cel ocenę wpływu momentu podania immunoterapii na przeżycie u pacjentów z resekcyjnym rakiem płuca. Przegląd systematyczny Wang 2025 dotyczył oceny skuteczności różnych schematów immunoterapii neoadjuwantowej, w celu sformułowania zaleceń dotyczących jej klinicznego zastosowania oraz ukierunkowania dalszych badań. W publikacji Wu 2024 celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowych i adjuwantowych immunoterapii w leczeniu NDRP. Z kolei w przeglądzie systematycznym Zhang 2024 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo okołooperacyjnej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu z wyłączną chemioterapią u pacjentów z resekcyjnym NDRP.

Wśród potencjalnych opracowań wtórnych odnaleziono 42 opracowania niespełniające kryteria kwalifikacji. Wśród najczęstszych powodów odrzucenia opracowań był brak posiadania cech przeglądu systematycznego lub niewłaściwa interwencja.

Zakwalifikowane badania wtórne zestawiono w aneksie 8.5, z kolei wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.7.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów. Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik <5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥9 pkt. przegląd o wysokiej jakości.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 4. Przy opisie wyników skupiono się na wynikach dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po

resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe oraz na porównaniu ich z wynikami dla chemioterapii neoadjuwantowej oraz okołooperacyjnego pembrolizumabu (periPEM) (jeśli wyniki dla wybranych punktów końcowych były dostępne). Badania wtórne zostały ocenione pod kątem spełnienia kryteriów Cook'a (aneks 8.5). Szczegółową ocenę jakości badań wtórnych za pomocą skali AMSTAR umieszczono w aneksie 8.3.

.

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa periNIVO w leczeniu resekcyjnego NDRP.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Chen 2024 Źródło finansowania: Foundation for Sichuan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine	**Cel:** uszeregowanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią poprzez wykonanie porównań pośrednich **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa **Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science databases, ASCO i ESMO congress abstracts, data odcięcia: 10 kwietnia 2024 r.	**Populacja:** dorośli pacjenci z NDRP we wczesnym stadium zaawansowania **Porównane interwencje:** immunoterapia skojarzona z chemioterapią (różne warianty) **Punkty końcowe:** • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) - pierwszorzędowy punkt końcowy, • przeżycie całkowite (OS) - pierwszorzędowy punkt końcowy, • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) - drugorzędowy punkt końcowy, • wskaźnik resekcji (R0) - drugorzędowy punkt końcowy, • zdarzenia niepożądana stopnia ≥3 - drugorzędowy punkt końcowy **Metodyka badań:** randomizowane badania kliniczne	**Włączone badania:** 7 randomizowanych badań klinicznych i 1 abstrakt konferencyjny, z czego 1 badanie dotyczyło niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Cascone 2024 **Kluczowe wyniki:** • EFS: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe w grupach otrzymujących leczenie okołooperacyjne z zastosowaniem immunoterapii - o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,80) w grupie niwolumabu i o 41% (HR=0,59; 95%CI: 0,48; 0,73) w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grup otrzymujących wyłącznie chemioterapię; • OS: ryzyko zgonu dla badania CheckMate 77 T nie zostało przedstawione, z kolei dla pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym zostało obniżone o 28% (HR=0,72; 95%CI: 0,56; 0,93); • pCR: częstość wystąpienia pCR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 25,3%, a w grupie placebo - 4,7% (OR=6,81; 95%CI: 3,47; 13,38). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 18,1% w porównaniu do 4,0% w grupie placebo (OR=5,32; 95%CI: 3,03; 9,32); • Wskaźnik resekcji (R0): w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu 89,3% pacjentów miało wskaźnik resekcji R0, a w grupie placebo - 90,4% (OR=0,88; 95%CI: 0,44; 1,76), z kolei w przypadku pembrolizumabu resekcję R0 uzyskano u 92,0% pacjentów, w porównaniu do 84,2% w grupie placebo (OR=2,15; 95%CI: 1,30; 3,56); • Zdarzenia niepożądana stopnia ≥3: w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane częściej występowały w grupie niwolumabu (47,2%) w porównaniu z grupą placebo (43,1%) (OR=1,18; 95%CI: 0,82; 1,70).	8/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			W przypadku pembrolizumabu odsetki te wynosiły odpowiednio 44,9% i 37,3% (OR=1,37; 95%CI: 1,03; 1,82) **Wnioski:** Połączenie immunoterapii i chemioterapii wykazuje większe korzyści niż sama chemioterapia pod względem EFS, OS, resekcji R0 i pCR. Chociaż większość immunoterapii ma wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego w porównaniu z samą chemioterapią, te zdarzenia niepożądane można zniwelować podczas leczenia bez wpływu na operacje i skuteczność, co oznacza, że ryzyko pozostaje możliwe do opanowania. Autorzy publikacji Chen 2024 mówią, że skojarzenie niwolumabu z chemioterapią może stanowić optymalny schemat leczenia okołooperacyjnego w przypadku NDRP w stadium od I do III.	
He 2024 Źródło finansowania: Youth Project of the Natural Science Foundation of Guangdong Province, National Key R&D Program of China	**Cel:** ocena skuteczności dwóch metod immunoterapii operacyjnego NDRP **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa **Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, konferencje międzynarodowe, data odcięcia: 31 grudnia 2023	**Populacja:** pacjenci z resekcyjnym NDRP **Porównane interwencje:** leczenie okołooperacyjne z terapią neoadjuwantową (chemioterapia lub immunoterapia skojarzona z chemioterapią) **Punkty końcowe:** • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR), • duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) **Metodyka badań:** randomizowane badania kliniczne	**Włączone badania:** 7 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 badanie dotyczyło niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Cascone 2024 **Kluczowe wyniki:** • EFS: wyniki EFS zostały przedstawione łącznie dla trzech strategii leczenia: neoadiuwantowej chemioterapii, neoadiuwantowej immunoterapii skojarzonej z chemioterapią oraz leczenia okołooperacyjnego. W związku z tym nie ma możliwości wyodrębnienia danych dotyczących wyłącznie leczenia okołooperacyjnego, dlatego nie zostały one tutaj uwzględnione; • pCR: częstość wystąpienia pCR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 25,3%, a w grupie placebo - 4,7%, z kolei w grupie pembrolizumabu 18,1% i w grupie placebo - 4,0%; • MPR: częstość wystąpienia MPR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 35,4%, a w grupie placebo - 12,1%, z kolei w grupie pembrolizumabu 30,2%, a w grupie placebo - 11,0%. **Wnioski:** Ze względu na to, że wyniki przedstawione w publikacji He 2024 nie odwołują się bezpośrednio do leczenia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu	8/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, wnioski z publikacji nie zostaną przedstawione. Należy jednak zwrócić uwagę na odsetki pCR i MPR, które wskazują na wyższość terapii okołooperacyjnej w porównaniu do wyłącznej neoadjuwantowej chemioterapii.	
Li 2025 Źródło finansowania: the Science and Technology Agency of Qinghai Province	**Cel:** porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia neoadjuwantowego **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa **Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, konferencje międzynarodowe, data odcięcia: bazy danych od 1 stycznia 2016 do 17 lutego 2024, konferencje międzynarodowe do marca 2024	**Populacja:** pacjenci z resekcyjnym NDRP **Porównane interwencje:** różne schematy terapii neoadjuwantowej wykorzystywane w leczeniu NDRP **Punkty końcowe:** • mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR), • wskaźnik resekcji (R0), • zdarzenia niepożądana stopnia ≥3 związane z leczeniem **Metodyka badań:** randomizowane badania kliniczne	**Włączone badania:** 8 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 badanie dotyczyło niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Cascone 2024 **Kluczowe wyniki:** • EFS: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe w grupach otrzymujących leczenie okołooperacyjne z zastosowaniem immunoterapii - o 45% (HR=0,55; 95%CI: 0,42; 0,74) w grupie niwolumabu i o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,46; 0,73) w grupie pembrolizumabu w porównaniu do grup otrzymujących wyłącznie chemioterapię. Mediana EFS w grupie niwolumabu nie została osiągnięta a w grupie kontrolnej wyniosła18,4 mies. Z kolei dla pembrolizumabu mediana EFS również nie została osiągnięta a dla grupy kontrolnej wyniosła 17,0 mies. • pCR: częstość wystąpienia pCR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 25,3%, a w grupie placebo - 4,7% (OR=8,8; 95%CI: 5,3; 16,0). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 18,1% w porównaniu do 4,0% w grupie placebo (OR=5,4; 95%CI: 3,1; 9,9); • Wskaźnik operacyjny: 78,0% w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym, a w grupie placebo - 77,0% (OR=1,4; 95%CI: 1,0; 1,9). Dla pembrolizumabu odsetki te wynosiły odpowiednio: 82,1% i 79,4% (OR=1,2; 95%CI: 0,83; 1,7)) • Wskaźnik resekcji (R0): w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu 89,0% pacjentów miało wskaźnik resekcji R0, a w grupie placebo - 90,0%, z kolei w przypadku pembrolizumabu resekcję R0 uzyskano u	6/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			92,0% pacjentów, w porównaniu do 84,2% w grupie placebo; • <u>Zdarzenia niepożądana stopnia ≥3 związane z leczeniem:</u> w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane związane z leczeniem częściej występowały w grupie niwolumabu (32,3%) w porównaniu z grupą placebo (25,0%) (OR=1,3; 95%CI: 1,0; 1,8). W przypadku pembrolizumabu odsetki te wynosiły odpowiednio 44,8% i 37,3% (OR=1,2; 95%CI: 1,0; 1,4) **Metaanaliza:** • W odniesieniu do EFS pomiędzy leczeniem periNIVO a periPEM nie odnotowano różnicy istotnie statystycznej (HR=1,05; 95%CI: 0,72; 1,51); • W odniesieniu do pCR pomiędzy leczeniem periNIVO a periPEM nie odnotowano różnicy istotnie statystycznej (OR=0,61; 95%CI: 0,28; 1,35); • W odniesieniu do wskaźnika operacyjnego nie odnotowano różnicy istotnie statystycznej (OR=0,84; 95%CI: 0,52; 1,36); • W odniesieniu do TRAE stopnia ≥3 nie odnotowano różnicy istotnie statystycznej (RR=0,91; 95%CI: 0,65; 1,26). **Wnioski:** Immunoterapia okołooperacyjna w schemacie neoadjuwantowo-adjuwantowym może przynosić większe korzyści dla długoterminowego rokowania pacjentów niż sama immunoterapia neoadjuwantowa, mimo że nie wykazuje przewagi w zakresie krótkoterminowych wskaźników przeżycia. Jednocześnie ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem wzrasta wraz z liczbą cykli terapii.	
Meng 2024 Źródło finansowania: Jinling Hospital Management Project grants	**Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadiuwantowej, adiuwantowej lub okołooperacyjnej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią w przypadku NDRP **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa	**Populacja:** dorośli pacjenci z NDRP we wczesnym stadium zaawansowania **Porównane interwencje:** neoadiuwantowa, adiuwantowa lub okołooperacyjna immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią	**Włączone badania:** 10 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 badanie dotyczyło niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Cascone 2024 **Kluczowe wyniki:** <u>**Ogółem**</u>	7/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
	Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem): PubMed, EMBASE, Cochrane Library, data odcięcia: 15 stycznia 2024	**Punkty końcowe:** • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • przeżycie wolne od choroby (DFS), • przeżycie całkowite (OS), • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR), • duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR), • bezpieczeństwo **Metodyka badań:** randomizowane badania kliniczne	• EFS: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,80) w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii i o 41% (HR=0,59; 95%CI: 0,48; 0,72) w grupie pembrolizumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • pCR: częstość wystąpienia pCR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 25,3%, a w grupie placebo - 4,7% (OR=6,81; 95%CI: 3,47; 13,38). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 18,1% w porównaniu do 4,0% w grupie placebo (OR=5,32; 95%CI: 3,03; 9,32); • MPR: częstość wystąpienia MPR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 35,4%, a w grupie placebo - 12,1% (OR=3,99; 95%IC: 2,47; 6,44). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 30,2%, w porównaniu do 11,0% w grupie placebo (OR=3,51; 95%CI: 2,40; 5,12); • Zdarzenia niepożądane: w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane częściej występowały w grupie niwolumabu (89,0%) w porównaniu z grupą placebo (87,0%) (OR=1,22; 95%CI: 0,69; 2,14). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 96,7%, a w grupie placebo - 95,5% (OR=1,39; 95%CI: 0,67; 2,88); • Zdarzenia niepożądana stopnia ≥3: w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane częściej występowały w grupie niwolumabu (32,5%) w porównaniu z grupą placebo (25,2%) (OR=1,42; 95%CI: 0,95; 2,14). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 45,2%, a w grupie placebo - 37,8% (OR=1,35; 95%CI: 1,02; 1,80) **Wyniki EFS dla subpopulacji** • PD-L1 1-49%: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 24% (HR=0,76; 95%CI: 0,46; 1,25) w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym i o 48% (HR=0,52; 95%CI: 0,36; 0,73) niższe w grupie pembrolizumabu	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			stosowanego w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • PD-L1 ≥50%: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 74% (HR=0,26; 95%CI: 0,12; 0,55) w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym i o 52% niższe (HR=0,48; 95%CI: 0,33; 0,67) w grupie pembrolizumabu w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • Brak pCR: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 37% (HR=0,63; 95%CI: 0,40; 0,99) w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym i o 31% (HR=0,69; 95%CI: 0,55; 0,85) niższe w grupie pembrolizumabu stosowanego w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • Obecne pCR: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 67% (HR=0,33; 95%CI: 0,08; 1,37) w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym i o 67% (HR=0,33; 95%CI: 0,09; 1,22) niższe w grupie pembrolizumabu w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; **Wnioski:** Autorzy Meng 2024 twierdzą, że terapia okołooperacyjna wydaje się być skuteczniejsza niż neoadjuwantowa immunoterapia skojarzona z chemioterapią. Podają również, że leczenie okołooperacyjne poprawia znacząco pCR, MPR i EFS u pacjentów z NDRP we wczesnym stadium w porównaniu z grupą kontrolną.	
Patel 2025 Źródło finansowania: brak	**Cel:** zbadanie wpływu czasu podania immunoterapii na przeżycie u pacjentów z resekcyjnym rakiem płuca **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa **Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):** MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, data odcięcia: b.d.	**Populacja:** pacjenci z resekcyjnym NDRP **Porównane interwencje:** leczenie okołooperacyjne, leczenie neoadjuwnatowe, leczenia adjuwantowe **Punkty końcowe:** • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od choroby (DFS),	**Włączone badania:** 10 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 badanie dotyczyło niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Cascone 2024 **Kluczowe wyniki:** • EFS: - mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta (95%CI: 28,9; NR) w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym, a w grupie placebo wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 13,6; 28,1), z kolei w leczeniu	8/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
		• całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR), • duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR), • wskaźnik resekcji, • bezpieczeństwo **Metodyka badań:** randomizowane badania kliniczne	pembrolizumabem mediana czasu przeżycia nie została osiągnięta; - ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,80) w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym i o 42% niższe (HR=0,58; 95%CI: 0,46; 0,72) w grupie pembrolizumabu w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • pCR: częstość wystąpienia pCR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 25,3%, a w grupie placebo - 4,7% (OR=6,64; 95%CI: 3,40; 12,97). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 18,1%, a w grupie placebo - 4,0% (OR=b.d.); • MPR: częstość wystąpienia MPR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 35,4%, a w grupie placebo - 12,1% (OR=4,01; 95%CI: 2,48; 6,49). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 30,2%, a w grupie placebo - 11,0% (OR=b.d.); • Wskaźnik operacyjny: 78,0% w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym, a w grupie placebo - 77,0% (OR=1,06; 95%CI: 0,68; 1,64); • Wskaźnik resekcji (R0): 89,0% w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym, a w grupie placebo - 90,0%; • Zdarzenia niepożądana stopnia ≥3: w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane częściej występowały w grupie niwolumabu (32,0%) w porównaniu z grupą placebo (25,0%) (OR=1,40; 95%CI: 0,94; 2,11); • Zdarzenia niepożądane związane z operacją: w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane związane z operacją wystąpiły z częstością 12,0% zarówno w grupie niwolumabu jak i placebo. **Wnioski:** Leczenie okołooperacyjne pozytywnie wpływa na przeżycie pacjentów z resekcyjnym NDRP.	
Wang 2025	**Cel:** ocena skuteczności różnych kombinacji immunoterapii neoadjuwantowej w celu	**Populacja:** pacjenci z resekcyjnym NDRP	**Włączone badania:** 9 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 badanie dotyczyło niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a	7/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China, Scientific and Technological Innovation Project of the China Academy of Chinese Medical Sciences, High Level Chinese Medical Hospital Promotion Project - Conducting Clinical Evidence-based Research in Chinese Medicine, High Level Chinese Medical Hospital Promotion Project-Clinical Research Integration Talent Special Youth Top-notch Talent Cultivation Project	zapewnienia wskazówek dotyczących klinicznego zastosowania immunoterapii neoadjuwantowej w leczeniu raku płuca i prowadzenia dalszych badań klinicznych. **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa **Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, data odcięcia: 20.02.2024 r.	**Porównane interwencje:** leczenie neoadjuwantowe **Punkty końcowe:** • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR), • duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR), • wskaźnik resekcji (R0), • odsetek przebytych operacji, • zdarzenia niepożądana stopnia ≥3 **Metodyka badań:** randomizowane badania kliniczne	następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Cascone 2024 **Kluczowe wyniki:** • EFS: - mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta (95%CI: 28,9; NR) w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym, a w grupie placebo wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 13,5; 28,1) Dla pembrolizumabu mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń w grupie niwolumabu nie została osiągnięta. (95%CI: 34,1; NR), a w grupie placebo - 17 mies. (95%CI: 14,3; 22,0); - ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,80) w grupie niwolumabu i o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,46; 0,72) niższe w grupie pembrolizumabu w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • pCR: częstość wystąpienia pCR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 25,3%, a w grupie placebo - 4,7%. Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 18,1%, a w grupie placebo - 4,0%; • MPR: częstość wystąpienia MPR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 35,4%, a w grupie placebo - 12,1%. Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 30,2%, a w grupie placebo - 11,0%; • Wskaźnik operacyjny: 77,7% w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym, a w grupie placebo - 76,6%. Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 82,1%, a w grupie placebo - 79,4%; • Wskaźnik resekcji (R0): 89,0% w grupie niwolumabu stosowanego w leczeniu okołooperacyjnym, a w grupie placebo - 90,0%. Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 92,0%, a w grupie placebo - 84,0%; • Zdarzenia niepożądana stopnia ≥3: w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane częściej występowały w grupie niwolumabu (34,0%) w porównaniu z grupą placebo (27,0%). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 19,4%, a w grupie placebo - 19,5%;	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			Wnioski: Publikacja skupiała się na porównaniu różnych wariantów leczenia neoadjuwantowego, w związku z czym nie przedstawiono z niej wniosków. Niemniej jednak przedstawione wyniki potwierdzają skuteczność okołooperacyjnego leczenia NDRP.	
Wu 2024 Źródło finansowania: 345 Talent Project of Shengjing Hospital and National Natural Science Foundation of China	**Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowych i adjuwantowych immunoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa **Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wyszukiwaniem):** PubMed, OVID, Web of SCI, Embase, Cochrane Library, Chinese National Knowledge Infrastructure, konferencje międzynarodowe ASCO i ESMO, data odcięcia: 16.02.2024 r.	**Populacja:** pacjenci z resekcyjnym NDRP **Porównane interwencje:** terapie neoadjuwantowe i adjuwantowe **Punkty końcowe:** • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • przeżycie wolne od choroby (DFS), • przeżycie całkowite (OS), • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR), • duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAEs) **Metodyka badań:** randomizowane badania kliniczne	**Włączone badania:** 11 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 badanie dotyczyło niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Cascone 2024 oraz 6 badań jednoramiennych **Kluczowe wyniki:** • <u>EFS:</u> ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,80) w grupie niwolumabu i o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,42; 0,81) w grupie pembrolizumabu stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • <u>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem:</u> w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane częściej występowały w grupie niwolumabu w porównaniu z grupą placebo (OR=1,22; 95%CI: 0,97; 1,35). Podobną zależność odnotowano w leczeniu okołooperacyjnym pembrolizumabem (OR=1,37; 95%CI: 1,03; 1,82). **Wnioski:** Okołooperacyjna immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią była lepsza od samej chemioterapii pod względem EFS.	8/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości
Zhang 2024 Źródło finansowania: brak	**Cel:** ocena skuteczności i bezpieczeństa okołooperacyjnej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią w leczeniu resekcyjnego NDRP **Synteza wyników:** jakościowa i ilościowa **Przeszukane bazy danych (przedział czasu objęty wy-**	**Populacja:** pacjenci z resekcyjnym NDRP **Porównane interwencje:** **Punkty końcowe:** • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR),	**Włączone badania:** 5 randomizowanych badań klinicznych, z czego 1 badanie dotyczyło niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Cascone 2024 **Kluczowe wyniki:** <u>Ogółem</u> • <u>EFS:</u> ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 42% (HR=0,58; 95%CI: 0,41; 0,83) w grupie niwolumabu i o 41% (HR=0,59; 95%CI: 0,48; 0,72) niższe	8/11 pkt. Przegląd umiarkowanej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
	szukiwaniem): PubMed, EMBASE, Cochrane Library, data odcięcia: 12 października 2023	• duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR), • wskaźnik resekcji (R0), • odsetek przebytych operacji, • bezpieczeństwo **Metodyka badań:** randomizowane badania kliniczne	w grupie pembrolizumabo stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • pCR: częstość wystąpienia pCR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 25,3%, a w grupie placebo - 4,7% (OR=6,81; 95%CI: 3,47; 13,38). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 18,1%, a w grupie placebo - 4,0% (OR=5,32 (95%CI: 3,03; 9,32); • MPR: częstość wystąpienia MPR w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu wynosiła 35,4%, a w grupie placebo - 12,1% (OR=3,99; 95%CI: 2,47; 6,44). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 30,2%, a w grupie placebo - 11,0% (OR=3,51; 95%CI: 2,40; 5,12); • Wskaźnik resekcji (R0): w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu 89% pacjentów miało wskaźnik resekcji R0, a w grupie placebo - 90% (OR=0,89; 95%CI: 0,45; 1,74). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 92%, a w grupie placebo - 84% (OR=2,15; 95%CI: 1,30; 3,56); • Odsetek przebytych operacji: w leczeniu okołooperacyjnym w grupie niwolumabu 78% pacjentów przeszło operację, a w grupie placebo - 77% (OR=1,06; 95%CI: 0,68; 1,64). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 82%, a w grupie placebo - 79% (OR=1,20; 95%CI: 0,84; 1,71); • Zdarzenia niepożądana stopnia ≥3: w leczeniu okołooperacyjnym zdarzenia niepożądane częściej występowały w grupie niwolumabu (31,9%) w porównaniu z grupą placebo (25,0%) (OR=1,40; 95%CI: 0,93; 2,11). Dla pembrolizumabu odsetek ten wynosił 45,2%, a w grupie placebo - 37,8% (OR=1, 37; 95%CI: 1,03; 1,82). **Wyniki EFS dla subpopulacji** • PD-L1 1-49%: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 24% (HR=0,76; 95%CI: 0,46; 1,25) w grupie niwolumabu i o 49%	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			(HR=0,51; 95%CI: 0,33; 1,07) niższe w grupie pembrolizumabu stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • PD-L1 ≥50%: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 74% (HR=0,26; 95%CI: 0,12; 0,56) w grupie niwolumabu i o 58% (HR=0,42; 95%CI: 0,34; 0,75) niższe w grupie pembrolizumabu stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • Brak pCR: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 21% (HR=0,79; 95%CI: 0,58; 1,07) w grupie niwolumabu i o 31% (HR=0,69; 95%CI: 0,55; 0,86) niższe w grupie pembrolizumabu stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • Obecne pCR: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 67% (HR=0,33; 95%CI: 0,08; 1,37) w grupie niwolumabu i o 67% (HR=0,33; 95%CI: 0,09; 1,21) niższe w grupie pembrolizumabu stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • Brak MPR: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 15% (HR=0,85; 95%CI: 0,62; 1,16) w grupie niwolumabu i o 27% (HR=0,73; 95%CI: 0,58; 0,92) niższe w grupie pembrolizumabu stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii; • Obecne MPR: ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 60% (HR=0,40; 95%CI: 0,16; 0,99) w grupie niwolumabu i o 46% (HR=0,54; 95%CI: 0,25; 1,17) niższe w grupie pembrolizumabu stosowanych w leczeniu okołooperacyjnym w porównaniu do wyłącznej chemioterapii. **Wnioski:** Ta metaanaliza wykazała lepsze pCR, MPR i EFS związane z okołooperacyjną immunoterapią w połączeniu z chemioterapią w resekcyjnym stadium II-IIIB NDRP. Okołooperacyjna immunoterapia w skojarzeniu z chemioterapią może również poprawić wskaźnik resekcji R0 i wskaźnik operacji, ale wyniki należy interpretować ostrożnie ze	

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
			względu na niestabilne wyniki. Zastosowanie immunoterapii adjuwantowej po immunoterapii neoadiuwantowej i chemioterapii pozostaje niejednoznaczne ze względu na brak bezpośrednich badań. Potrzebne są dodatkowe badania w celu zidentyfikowania pacjentów, którzy wymagają leczenia adjuwantowego. Podczas stosowania immunoterapii okołooperacyjnej należy wziąć pod uwagę czynniki związane z pacjentem, nowotworem i leczeniem, ponieważ zindywidualizowana terapia jest obecnie trendem.	

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a po resekcji w monoterapii w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([redacted]).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

Do dnia 16.07.2025 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu, opisane w:

- 1 artykule z czasopisma recenzowanego – Cascone 2024 (publikacja główna);
- 1 rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov - NCT04025879;
- Opdivo® EPAR Assessment Report.

Analiza pośrednia (data odcięcia danych: 26.07.2023; dane zaczerpnięte z clinicaltrials.gov) została zaplanowana po wystąpieniu 185 zdarzeń (80% całkowitej liczby zdarzeń), co odpowiada 32 miesiącom od randomizacji pierwszego uczestnika. Zarówno daty analiz pośrednich, jak i końcowej, oparto na rzeczywistej liczbie zdarzeń EFS (przeżycia wolnego od zdarzeń) zaobserwowanych w trakcie badania. Przy założeniu tempa rekrutacji wynoszącego 20 uczestników miesięcznie, osiągnięcie wymaganej liczby zdarzeń do końcowej analizy EFS zajmie około 38 miesięcy od randomizacji pierwszego uczestnika (23 miesiące rekrutacji i 15 miesięcy obserwacji).

W trakcie przeglądu systematycznego odnaleziono również abstrakty konferencyjne przedstawiające dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji z badania CheckMate 77T (Awad 2024, He 2024a, Pulla 2024, Moro-Sibolot 2025, Spicer 2024). Publikacje te za wyjątkiem Spicer 2024 opisującego jakość życia pacjentów, zostały przedstawione w dyskusji.

Odnaleziono także 1 jednoramienne badanie otwarte fazy II i 1 randomizowane badanie otwarte fazy II (odpowiednio: NADIM opisane w Provencio 2020 i Provencio 2022 oraz NADIM II opisane w Provencio 2023) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia neoadjuwantowym niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie po resekcji leczenia niwolumabem jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca wśród dorosłych pacjentów. W badaniu NADIM skupiono się głównie na leczeniu neoadjuwantowym u pacjentów w stadium IIIA (wg 7. edycji klasyfikacji TNM), co odpowiada IIIB według 8. edycji. W NADIM II oceniano skuteczność leczenia u pacjentów w stadiach IIIA i IIIB (zgodnie z 8. edycją TNM). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania NADIM było przeżycie

wolne od progresji choroby w ciągu 24 miesięcy. Do drugorzędowych punktów końcowych należały m.in.: przeżycie całkowite w ciągu 3 lat, odpowiedź patomorfologiczna i obrazowa (oceniane zgodnie z RECIST wersja 1.1), odsetek pacjentów z redukcją stopnia zaawansowania nowotworu, odsetek całkowitych resekcji, odsetek pacjentów z progresją choroby w ciągu 3 lat, wyniki chirurgiczne oraz profil toksyczności proponowanego schematu leczenia. W badaniu NADIM II pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź patomorfologiczna, z kolei drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, dużą odpowiedź patomorfologiczną, całkowitą odpowiedź oraz bezpieczeństwo.

Badania NADIM i NADIM II nie zostały włączone do analizy klinicznej ze względu na niewłaściwe schematy leczenia. W obu badaniach leczenie neoadjuwantowe obejmowało 3 cykle podawane co 3 tygodnie, podczas gdy w badaniu CheckMate 77T zastosowano 4 cykle w tym samym schemacie czasowym. Różnice dotyczyły również rodzaju i dawek chemioterapii:

- NADIM: karboplatyna (AUC6) w skojarzeniu z paklitakselem (200 mg);
- NADIM II: karboplatyna (AUC5) w skojarzeniu paklitakselem (200 mg);
- CheckMate 77T: karboplatyna (AUC5 lub 6) w skojarzeniu z paklitakselem (175 mg lub 200 mg) lub pemetreksedem (500 mg), albo cisplatyna (75 mg) skojarzona z docetakselem (75 mg) lub pemetreksedem (500 mg).

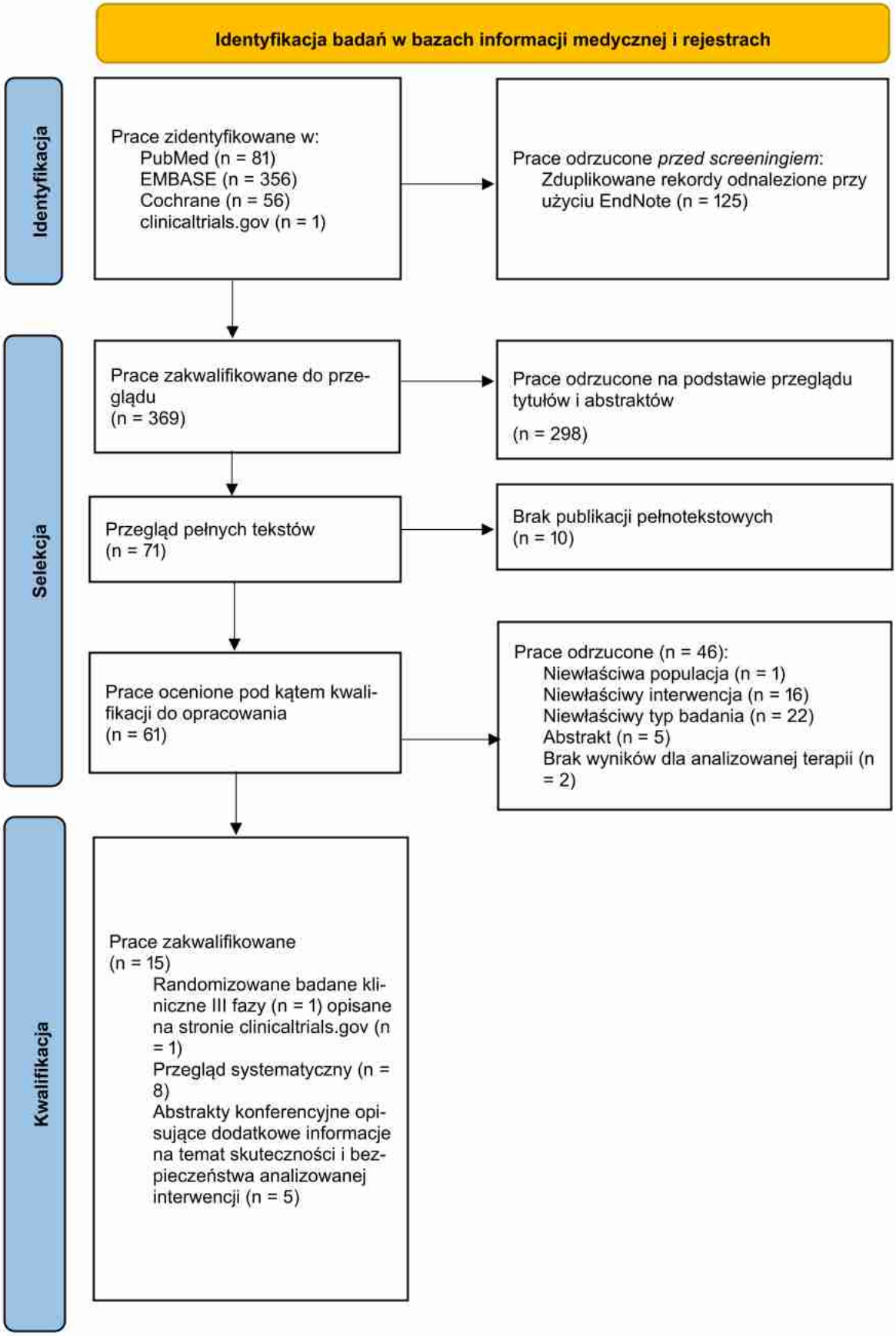
Różnice występowały także w leczeniu adjuwantowym:

- NADIM: niwolumab 240 mg co 2 tygodnie przez 4 miesiące, następnie 480 mg co 4 tygodnie do 12 miesięcy (16 cykli);
- NADIM II: niwolumab 480 mg co 4 tygodnie przez 6 miesięcy (6-7 cykli);
- CheckMate 77T: niwolumab 480 mg co 4 tygodnie przez 12 miesięcy (13 cykli).

Ze względu na odmienną liczbę cykli leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego oraz różnice w schematach chemioterapii i ich dawkowaniu, postanowiono nie włączać badań NADIM i NADIM II do analizy klinicznej. Różnice w schemacie leczenia mogą wpływać na wyniki skuteczności oraz profil bezpieczeństwa u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.8, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.9.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1Metodologia badań włączonych do analizy

Badanie CheckMate 77T to randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy, w którym porównano skuteczność neoadjuwantowej terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie — po resekcji — terapii adjuwantowej niwolumabem (periNIVO), z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny w skojarzeniu z placebo, a po resekcji — z brakiem dalszego leczenia (neoCT; pacjentom z grupy kontrolnej w trakcie terapii adjuwantowej podawano placebo).

Populację stanowili dorośli pacjenci z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA (guz >4cm) do IIIB (ocena przerzutów do węzłów chłonnych: N2, pojedyncze lub wielokrotne przerzuty) (wg 8 edycji TNM) stadium zaawansowania. Pacjenci z resekcyjnym NDRP w stadium IIIA lub IIIB z guzem o wielkości T4 musieli zostać ocenieni i zatwierdzeni przez multidyscyplinarny zespół przed włączeniem do badania. Ponadto, do badania kwalifikowano pacjentów ze stanem sprawności ocenianym na 0 lub 1 w skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Chorzy nie mogli mieć mutacji *EGFR* ani znanych translokacji *ALK*. Nie mogli również otrzymać wcześniej systemowego leczenia przeciwnowotworowego. Badanie zostało przeprowadzone w 108 ośrodkach w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Europie, Azji oraz Australii. Należy dodać, że badanie to było realizowane również w Polsce.

W ramach badania CheckMate 77T, pacjenci w wyniku randomizacji (1:1) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących w trakcie terapii neoadjuwantowej niwolumab w dawce 360 mg skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny lub placebo skojarzone z chemioterapią opartą na związkach platyny, które podawane były co 3 tygodnie przez 4 cykle. Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym w ramach chemioterapii otrzymywali cisplatynę (75 mg/m^2) i docetaksel (75 mg/m^2) lub karboplatynę (dawkowanie w polu pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) wynoszącym 5 lub 6 (AUC5 lub AUC6)) i paklitaksel (175 lub 200 mg/m^2). Pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym otrzymywali cisplatynę (75 mg/m^2) i pemetreksed (500 mg/m^2), karboplatynę (AUC5 lub AUC6) i pemetreksed (500 mg/m^2) lub karboplatynę (AUC5 lub AUC6) i paklitaksel (175 lub 200 mg/m^2). Pacjenci, którzy nie tolerowali chemioterapii opartej na cisplatynie, mogli otrzymać leczenie oparte na karboplatynie. Dawka chemioterapeutyku pozostawała niezmieniona przez cały okres leczenia neoadjuwantowego, jeśli masa ciała pacjenta mieściła się w zakresie ±10% masy wyjściowej lub masy ciała przy poprzedniej dawce. Po 6 tygodniach od ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego oraz ponownym badaniu obrazowym pacjenci poddawani byli zabiegowi chirurgicznemu. W okresie leczenia adjuwantowego, który rozpoczynał się w ciągu 90 dni po operacji, pacjenci w zależności od grupy, do której zostali przydzieleni w wyniku randomizacji na początku badania, otrzymywali niwolumab w dawce 480 mg lub placebo co 4 tygodnie przez 1 rok. Randomizacja była stratyfikowana na podstawie histologii guza (płaskonabłonkowy vs. niepłaskonabłonkowym), stadium choroby (II vs. III) i statusu PD-L1 (TPS ≥1% vs. <1% vs. nieoceniony/nieokreślony). Plan badania CheckMate 77T został przedstawiony na Ryc. 2.

Do badania włączono łącznie 735 pacjentów, z czego 461 poddano randomizacji w stosunku 1:1. Do grupy otrzymującej niwolumab przydzielono 229 pacjentów, a do grupy kontrolnej (neoCT) - 232. Spośród pacjentów z grupy niwolumabu, 228 (99,6%) otrzymało badane leczenie, z kolei w grupie kontrolnej z 232 pacjentów leczenie otrzymało 230 (99,1%). Następnie z grupy periNIVO, 194 (84,7%) pacjentów ukończyło leczenie neoadjuwantowe i 178 (77,7%)

z nich przeszło operację. W grupie kontrolnej, leczenie neoadjuwantowe ukończyło 205 (88,4%) pacjentów i 178 (76,7%) z nich przeszło operację. Leczenie adjuwantowe otrzymało odpowiednio 142 (62,0%) pacjentów z grupy periNIVO i 152 (65,5%) z grupy kontrolnej. Powody odrzucenia pacjentów z badania ChekMate 77T zostały podane w rozdziale 4.2.1.4.

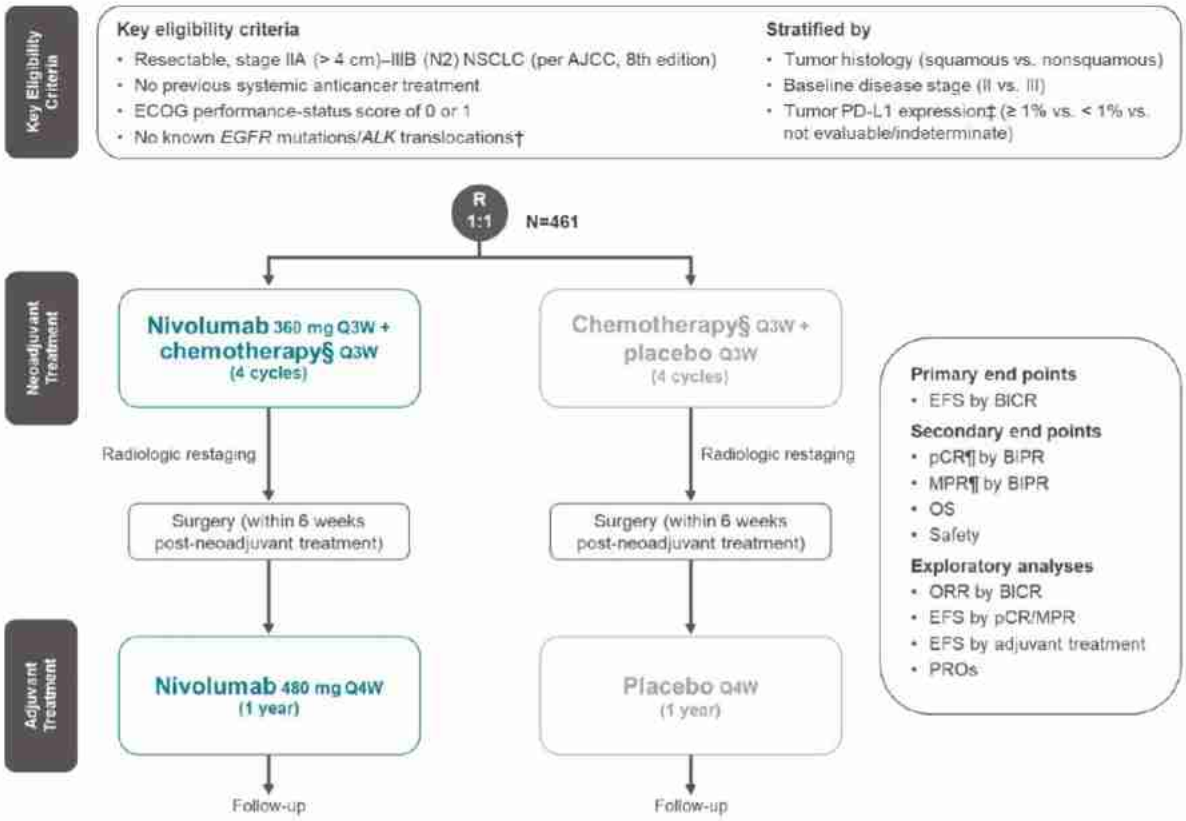
Skuteczność oceniano u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ang. *intention-to-treat*, populacja ITT), przy czym analizy stratyfikowane przeprowadzono dla głównych i pomocniczych punktów końcowych skuteczności, a analizy niestratyfikowane przeprowadzono dla dodatkowych i podgrupowych analiz wyników skuteczności. Bezpieczeństwo oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (populacja *as-treated*).

Autorzy badania CheckMate 77T zaplanowali 2 analizy dla punktu końcowego EFS: analizę pośrednią i analizę końcową. Analizę pośrednią przewidziano po wystąpieniu 185 zdarzeń. Testowanie hipotezy pierwotnej EFS zostało przeprowadzone pomiędzy 2 randomizowanymi ramionami za pomocą 2-stronnego, logarytmicznego testu rangowego uwzględniającego czynniki stratyfikacji (tj. histologii guza, statusu PD-L1 i stadium zaawansowania). Do oceny odpowiedzi patomorfologicznej wykorzystano stratyfikowaną metodę *Cochrana-Mantela-Haenszela*, z przedziałami ufności obliczonymi za pomocą metody *Cloppera-Pearsona*. Dla analizy pośredniej oszacowano 97,36% przedział ufności na podstawie granicy istotności statystycznej (wartość p<0,0264). Ponieważ inne wyniki nie zostały formalnie porównane, podano standardowe 95% przedziały ufności. Przedziały ufności dla wyników, które nie były częścią testowania hipotez, nie zostały dostosowane do wielokrotności i miały charakter opisowy.

Publikacja Cascone 2024 przedstawia wyniki z pierwszej analizy pośredniej dla badania CheckMate 77T (data odcięcia danych: 26.07.2023; mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.), a w Opdivo® EPAR Assessment Report dostępne są wyniki z dłuższego czasu obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024; mediana czasu obserwacji: 41 mies.).

Charakterystykę badania CheckMate 77T przedstawiono w Tab. 5 i Tab. 6.

Ryc. 2. Plan badania CheckMate 77T (Cascone 2024).



Skróty: AJCC - *American Joint Committee on Cancer*; BICR - zaślepiony niezależny przegląd centralny (ang. *blinded independent central review*); BIPR - zaślepiony niezależny przegląd patomorfologiczny (ang. *blinded independent pathological review*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; EFS - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*); MPR - duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*); NSCLC - niedrobnokomórkowy rak płuca; ORR - odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*); OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); pCR - całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*); PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*); PRO - punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*); Q3W - co 3 tygodnie (ang. *every 3 weeks*); Q4W - co 4 tygodnie (ang. *every 4 weeks*); R - randomizacja (ang. *randomized*);

† Badanie w kierunku określenia mutacji *EGFR* było obowiązkowe dla wszystkich pacjentów z rakiem niepłaskonabłonkowym, a badanie w kierunku zmian *ALK* było obowiązkowe dla wszystkich pacjentów z historią zmian *ALK*. Testy *EGFR* i *ALK* przeprowadzono przy użyciu testów zatwierdzonych przez *Food and Drug Administration* (FDA) lub lokalne władze służby zdrowia;

‡ Ekspresję PD-L1 w guzie określono za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (Dako);

§ Pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym otrzymywali cisplatynę z docetakselem lub karboplatynę z paklitakselem. Pacjenci z rakami niepłaskonabłonkowymi otrzymywali cisplatynę z pemetreksedem, karboplatynę z pemetreksedem lub karboplatynę z paklitakselem.

¶ pCR i MPR oceniano zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi patomorfologicznej na immunoterapię w guzach litych.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe resekcyjnego NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
CheckMate 77T	108 centrów badawczych w 22 krajach (Stany Zjednoczone, Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chiny, Czechy, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Japonia, Meksyk, Holandia, Polska, Puerto Rico, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania)*	461 (z czego 256 (55,5%) wykazywało ekspresję PD-L1 ≥1%)	Pierwsza analiza pośrednia (data odcięcia danych: 26.07.2023) mediana czasu obserwacji: 25,4 mies. (zakres: 15,7-44,2) Przedłużony czas obserwacji (data odcięcia: 11.11.2024) mediana czasu obserwacji: 41 mies. (zakres: b.d.)	Dorośli pacjenci z potwierdzonym resekcyjnym NDRP w stadium IIA-IIIB (wg 8 edycji TNM), bez mutacji genu *EGFR* lub znanej translokacji *ALK*	W leczeniu neoadjuwantowym niwolumab skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny a następnie po resekcji w leczeniu adjuwantowym monoterapia niwolumabem (N=229)	W leczeniu neoadjuwantowym chemioterapia oparta na związkach platyny a następnie po resekcji w leczeniu adjuwantowym placebo (N=232)	284 (61,6%) (16 (3,5%) pacjentów jest w trakcie leczenia adjuwantowego)	RCT, podwójnie zaślepione, faza III

* Informacje zaczerpnięte ze strony clinicaltrials.gov

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe resekcyjnego NDRP — cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
CheckMate 77T	II A	Opisanie	Tak	*superiority*	ITT (skuteczność) *as treated* (bezpieczeństwo)	Bristol Myers Squibb

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego CheckMate 77T przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 7 i Tab. 8. Badanie CheckMate 77T było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
CheckMate 77T	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 przy użyciu skomputeryzowanego interaktywny system odpowiedzi (ang. *interactive response technology*, IRT) do otrzymania okołooperacyjnego niwolumabu lub chemioterapii. Randomizacja była stratyfikowana zgodnie ze stadium choroby (II lub III), histologią guza (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) i ekspresją programowanego ligandu śmierci 1 (PD-L1) w guzie (<1%, ≥1% lub nie można ocenić lub nieokreślony), jak określono za pomocą testu PD-L1 IHC 28-8 pharmDx (Dako).	Randomizację przeprowadzono poprzez skomputeryzowany interaktywny system odpowiedzi. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci.	Badanie podwójnie zaślepione. Pacjenci, badacze, personel ośrodka oraz sponsor byli zaślepieni. Wyjątek stanowi farmaceuta, któremu znany był przydział leczenia i wydawał zaślepiony badany lek. Farmaceuta odpowiadał za dostarczenie placebo lub badanego leku, ale nie był angażowany w żaden inny aspekt prowadzenia badania. W przypadku nagłego wypadku medycznego lub ciąży u indywidualnego uczestnika, w którym wiedza o badanym produkcie ma kluczowe znaczenie dla postępowania z uczestnikiem, zaślepienie tego uczestnika mogło zostać przerwane przez badacza. Dodatkowo, wyznaczeni pracownicy działu *Bioanalytical Sciences* firmy Bristol-Myers Squibb (i/lub osoba wyznaczona w zewnętrznym laboratorium bioanalitycznym) mogą otrzymać randomizowane przydziały leczenia w celu zminimalizowania niepotrzebnej analizy	Uczestnik, badacz, personel i sponsor, (z wyjątkiem niezaślepionego farmaceuty) pozostawali zaślepieni aż do momentu zablokowania bazy danych.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
			bioanalitycznej farmakokinetyki i immunogenności.				

Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
CheckMate 77T	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania CheckMate 77T kwalifikowano dorosłe osoby z podejrzeniem lub potwierdzonym histologicznie NDRP w IIA (≥4 cm) do IIIB (T3N2) stadium zaawansowania (według 8 edycji TNM). Uczestnik musiał zostać uznany za kwalifikującego się do całkowitej resekcji i wyrazić zgodę na poddanie się standardowej opieki chirurgicznej w celu całkowitej resekcji NDRP po przebytej terapii neoadjuwantowej. W celu kwalifikacji do badania, pacjent musiał wykazywać stopień sprawności równy 0 lub 1 w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group*, w której wyższy stopień oznacza wyższy poziom niepełnosprawności (ECOG, aneks 8.12.1). Kolejnym kryterium włączenia do badania było nieposiadanie przez chorego mutacji w genie *EGFR* oraz znanych translokacji *ALK*. Pacjent powinien również być zdolnym do dostarczenia chirurgicznej lub biopsyjnej tkanki guza do badania biomarkerów w celu przeprowadzenia sekwencjonowania całego egzomu lub wykonania badania pozwalającego na ocenę ekspresji PD-L1. Poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych oceniono za pomocą testu diagnostycznego 28-8 pharmDx.

Z badania CheckMate 77T wykluczano pacjentów, którzy wcześniej przeszli inną terapią systemową oraz wykazywali neuropatię obwodową stopnia ≥2. W badaniu nie mogli brać udział również chorzy z aktywną, rozpoznaną lub podejrzewaną chorobą autoimmunologiczną. Niemniej jednak pacjenci z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie substytucji hormonalnej, chorobami skóry (takimi jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego lub schorzeniami, których nawrót nie jest spodziewany w przypadku braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego, mogli zostać włączeni do badania. Wśród innych kryteriów wykluczenia można wyróżnić: obecność choroby wymagającej ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji, posiadanie śródmiąższowej choroby płuc lub aktywnego, niezakaźnego zapalenia płuc, wcześniejszy nowotwór złośliwy (wyjątek stanowi nieczerniakowy nowotwór skóry i nowotwory *in situ* takie jak: nowotwór pęcherza moczowego, żołądka, okrężnicy, szyjki macicy, piersi lub czerniak) chyba, że całkowita remisja została osiągnięta co najmniej 2 lata przed pierwszym leczeniem i nie jest wymagana żadna dodatkowa terapia lub nie przewiduje się, że będzie wymagana w okresie badania, a także ciąża oraz karmienie piersią. Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub znanym zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) również nie byli włączani do badania.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania CheckMate 77T przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CheckMate 77T	- wiek ≥ 18 lat; - podejrzenie lub potwierdzony histologicznie NDRP w IIA (≥4 cm) do IIIB (T3N2) stadium zaawansowania (według 8 edycji TNM); - stan sprawności ECOG 0-1; - brak przerzutów do mózgu; - uznanie guza za kwalifikującego się do resekcji;	- obecność mutacji *EGFR*; - obecność znanych mutacji *ALK*; - wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, w tym leczenie cytotoksyczne, środki celowane lub radioterapia; - posiadanie neuropatii obwodowej stopnia ≥2; - posiadanie aktywnej, rozpoznanej lub podejrzanej choroby autoimmunologicznej*;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	- wyrażenie zgodę na poddanie się standardowemu zabiegowi chirurgicznemu w celu całkowitej resekcji NDRP po terapii neoadiuwantowej; - zdolność do dostarczenia chirurgicznej lub biopsyjnej tkanki guza do badań biomarkerów; - ujemny wynik testu ciążowego w surowicy lub moczu (minimalna czułość 25 IU/L lub równoważne jednostki HCG) w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem badanego leczenia; - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.	- posiadanie choroby wymagającej ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami (> 10 mg dziennie ekwiwalentu prednizonu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji**; - posiadanie śródmiąższowej choroby płuc lub aktywnego, niezakaźnego zapalenia płuc (objawowy i/lub wymagający leczenia), które mogły zakłócać wykrywanie lub leczenie podejrzewanej toksyczności płucnej związanej z lekiem; - wcześniejszy nowotwór złośliwy*** chyba że całkowita remisja została osiągnięta co najmniej 2 lata przed pierwszym leczeniem i nie jest wymagana żadna dodatkowa terapia lub nie przewiduje się, że będzie wymagana w okresie badania; - leczenie preparatami botanicznymi (np. suplementami ziołowymi lub tradycyjnymi chińskimi lekami) przeznaczonymi do ogólnego wspomagania zdrowia lub leczenia badanej choroby w ciągu 2 tygodni przed randomizacją/leczeniem; - otrzymanie w ciągu 30 dni przed randomizacją żywej szczepionki; - następujące wyniki badań laboratoryjnych: a) Białe krwinki <2 000/µl, b) neutrofile <1 500/µl, c) płytki krwi <100x10^3/µl, d) hemoglobina <9,0 g/dl, e) kreatynina w surowicy >1,5xGGN lub obliczony klirens kreatyniny < 40 ml/min (przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta), f) AST/ALT >3,0xGGN, g) bilirubina całkowita >1,5xGGN^; - historia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV); - zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; - ciąża lub karmienie piersią.

Skróty: AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa; GGN - górna granica normy;

* Uczestnicy z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie substytucji hormonalnej, chorobami skóry (takimi jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego lub schorzeniami, których nawrót nie jest spodziewany w przypadku braku zewnętrznego czynnika wyzwalającego, mogli zostać włączeni do badania;

** w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej dozwolone jest stosowanie wziewnych lub miejscowych steroidów oraz zastępczych dawek steroidów nadnerczowych > 10 mg dziennie w przeliczeniu na prednizon;

*** z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów skóry i nowotworów in situ, takich jak: pęcherz moczowy, żołądek, okrężnica, szyjka macicy/dysplazja, czerniak lub pierś;

^ z wyjątkiem uczestników z zespołem Gilberta, którzy muszą mieć poziom bilirubiny całkowitej poziom bilirubiny całkowitej < 3,0 x GGN

4.2.1.4 Opis populacji

Mediana wieku pacjentów biorących udział w badaniu CheckMate 77T wynosiła 66 lat zarówno w grupie periNIVO, jak i w grupie neoCT. Znaczącą część populacji w obu grupach

stanowili mężczyźni (72,9% w grupie badanej i 69,0% w grupie kontrolnej). Spośród wszystkich pacjentów, 67,7% w grupie periNIVO było przedstawicielami rasy białej, a w grupie kontrolnej - 75,4%.

Według wnioskowanego wskazania, docelową populację stanowią pacjenci, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 ≥1%. Zarówno w grupie periNIVO jak i kontrolnej, takich osób było 128 (odpowiednio 55,9% i 55,2%). Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 288 (62,5%) i 173 (37,5%) pacjentów. Uczestnicy badania częściej mieli NDRP w stadium zaawansowania IIIA do IIIB (w grupie periNIVO 146 (63,8%) pacjentów, w grupie neoCT 149 (64,2%) pacjentów). Przeważająca część badanych zadeklarowała, że nigdy nie była osobą palącą. W grupie periNIVO takich pacjentów było 212 (92,6%), a w grupie kontrolnej - 205 (88,4%).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania CheckMate 77T przedstawiono w Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania (Cascone 2024).

Charakterystyka grupy	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Wiek		
Mediana wieku	66 (37-83)	66 (35-86)
≥65, n (%)	102 (44,5)	100 (43,1)
<65, n (%)	127 (55,5)	132 (56,9)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni	167 (72,9)	160 (69,0)
Kobiety	62 (27,1)	72 (31,0)
*Rasa, n (%)**		
Biała	155 (67,7)	175 (75,4)
Azjatycka	66 (28,8)	50 (21,6)
Czarna	4 (1,7)	4 (1,7)
Inne	4 (1,7)	3 (1,3)
Region geograficzny, n (%)		
Ameryka Północna	23 (10,0)	21 (9,1)
Europa	123 (53,7)	127 (54,7)
Azja	65 (28,4)	50 (21,6)
Inne**	18 (7,9)	34 (14,7)
*Stan ECOG, n (%)****		
0	147 (64,2)	141 (60,8)
1	82 (35,8)	91 (39,2)
Historia palenia papierosów, n (%)		
Nigdy niepalący	212 (92,6)	205 (88,4)
Były lub obecny palacz	17 (7,4)	27 (11,6)
Histologia, n (%)		
Niepłaskonabłonkowy	113 (49,3)	114 (49,1)
Płaskonabłonkowy	116 (50,7)	118 (50,9)^
*Stadium choroby, n (%)^^*		
IIA do IIB	81 (35,4)	81 (34,9)

Charakterystyka grupy	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
IIIA do IIIB	146 (63,8)	149 (64,2)
Stopień zaawansowania węzłów chłonnych, n (%)^^^		
N0	80 (34,9)	87 (37,5)
N1	56 (24,5)	52 (22,4)
N2	91 (39,7)	91 (39,2)
Pojedynczy	59 (25,8)	53 (22,8)
Wielokrotny	31 (13,5)	38 (16,4)
Ekspresja PD-L1, n (%)		
Nieznane	8 (3,5)	11 (4,7)
<1%	93 (40,6)	93 (40,1)
≥1%	128 (55,9)	128 (55,2)
1-49%	83 (36,2)	76 (32,8)
≥50%	45 (19,7)	52 (22,4)
Neoadjuwantowa chemioterapia oparta na związku platyny, n (%)[$]		
Cisplatyna	124 (69,3)	42 (18,1)
Karboplatyna	39 (21,8)	180 (77,6)

ECOG – skala sprawności *Easter Cooperative Oncology Group*,

* Rasa zgłaszana była przez pacjentów;

** kategoria zawiera Argentynę, Australię, Brazylię i Meksyk;

*** wartości stopnia sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mieszczą się w zakresie od 0 do 5, gdzie wyższe wartości oznaczają niższą sprawność;

^ jeden pacjent (0,4%) w grupie chemioterapii z guzem płaskonabłonkowym miał zgłoszoną mutację *EGFR*;

^^ dane dotyczące stadium choroby pochodzą z formularzy zgłaszania przypadków, a do klasyfikacji wykorzystano kryteria klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual*, wydanie 8. Chorobę w stadium IIIC zgłoszono u 2 pacjentów (0,9%) w grupie otrzymującej niwolumab, a chorobę w stadium IV zgłoszono u 2 pacjentów (0,9%) w grupie otrzymującej chemioterapię. Chorobę w stadium IIA odnotowano u 15 pacjentów (6,6%) w grupie niwolumabu i u 18 pacjentów (7,8%) w grupie chemioterapii; chorobę w stadium IIB odnotowano odpowiednio u 66 pacjentów (28,8%) i 63 pacjentów (27,2%). Chorobę w stadium IIIA odnotowano u 103 pacjentów (45,0%) w grupie niwolumabu i u 114 pacjentów (49,1%) w grupie chemioterapii; chorobę w stadium IIIB odnotowano odpowiednio u 43 pacjentów (18,8%) i 35 pacjentów (15,1%);

^^^ stopień zaawansowania węzła N3 odnotowano u 2 pacjentów (0,9%) w każdej grupie leczenia;

[$] pięciu pacjentów (2,2%) w grupie otrzymującej niwolumab i sześciu pacjentów (2,6%) w grupie otrzymującej chemioterapię zmieniono z cisplatyny na karboplatynę. Neoadjuwantowa chemioterapia platyną nie została zgłoszona u dwóch pacjentów (0,9%) w grupie niwolumabu i czterech pacjentów (1,7%) w grupie chemioterapii.

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	CheckMate 77T (N=461)	
	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Przerwanie leczenia, n (%)	146 (63,8)	132 (56,9)
Przyczyna przerwania leczenia przed podaniem terapii neoadjuwantowej, n (%)		
Niespełnienie kryteriów włączenia	1 (0,4)	1 (0,4)
Naruszenie protokołu	0 (0,0)	1 (0,4)
Przyczyna przerwania leczenia w trakcie terapii neoadjuwantowej, n (%)		
Przerwanie neoadjuwantowego leczenia	34 (14,8)	25 (10,8)
Zdarzenia niepożądane związane z toksycznością podanego leczenia	21 (9,2)	11 (4,7)
Progresja choroby	3 (1,3)	3 (1,3)
Inne*	10 (4,4)	11 (4,7)
Przyczyna przerwania leczenia przed resekcją, n (%)		
Odwołanie resekcji	46 (20,1)	50 (21,6)

Parametr	CheckMate 77T (N=461)	
	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Progresja choroby	13 (5,7)	22 (9,5)
Odmowa operacji	11 (4,8)	8 (3,4)
Odmowa operacji przez lekarza	8 (3,5)	6 (2,6)
Zdarzenia niepożądane	7 (3,1)	4 (1,7)
Inne	7 (3,1)	10 (4,3)
Przyczyna przerwania leczenia przed podaniem terapii adjuwantowej, n (%)		
Niepodanie leczenia adjuwantowego	39 (17,0)	29 (12,5)
Zdarzenia niepożądane związane z toksycznością podanego leczenia	13 (5,7)	5 (2,2)
Progresja choroby	5 (2,2)	14 (6,0)
Inne*	21 (9,2)	10 (4,3)
Przyczyna przerwania leczenia w trakcie terapii adjuwantowej, n (%)		
Przerwanie adjuwantowego leczenia	49 (21,4)	52 (22,4)
Zdarzenia niepożądane związane z toksycznością podanego leczenia	17 (7,4)	3 (1,3)
Progresja choroby	16 (7,0)	37 (15,9)
Inne*	16 (7,0)	12 (5,2)

* Inne powody obejmowały zdarzenie niepożądane niezwiązane z badanym leczeniem, zgon, prośbę pacjenta, wycofanie zgody, niespełnianie kryteriów badania i utratę obserwacji.

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych ocenianych w badaniu CheckMate 77T włączonego do niniejszego opracowania

W badaniu CheckMate 77T pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS). Zostało ono zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Progresja choroby uwzględniała progresję wykluczającą operację, rezygnację z operacji z powodu nieoperacyjności oraz progresję lub nawrót po operacji lub bez niej. Dane do analizy pierwotnej zostały ocenione przez BIPR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumor 1.1*). Należy dodać, że dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przed oceną przeżycia wolnego od zdarzeń, zostały ocenzurowane przy ostatniej możliwej do sprawdzenia ocenie guza w dniu lub przed dniem rozpoczęcia kolejnej terapii.

Jednym z drugorzędnych punktów końcowych była całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR) zdefiniowana jako brak żywych komórek nowotworowych po resekcji w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych. Dane te ocenione zostały przez BIPR. Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR), którą zdefiniowano jako obecność ≤10% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych, co oceniane było przez zaślepiony niezależny przegląd patomorfologiczny (ang. *blinded independent pathological review*, BIPR). Wśród innych drugorzędowych punktów końcowych w badaniu CheckMate 77T można wyróżnić przeżycie całkowite (ang. *overall*

survival, OS) oraz bezpieczeństwo. Osobna analiza przeżycia całkowitego jest zaplanowana i zostanie przeprowadzona w momencie, gdy zostanie odnotowana określona liczba zgonów, a różnica między obserwowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń będzie znacząca.

Analizy eksploracyjne mają na celu przedstawienie wyników dla następujących punktów końcowych: odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR) na podstawie oceny zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego (ang. *blinded independent central review*, BICR), czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to distant metastasis*, TTDM), przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej (EFS oceniane przez pCR/MPR) oraz punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO) mające na celu zmierzenie objawów związanych z chorobą i jakością życia związaną ze zdrowiem. PRO było oceniane zgodnie z kwestionariuszem oceny objawów NDRP (NSCLC-SAQ). Pozostałe punkty eksploracyjne z badania CheckMate 77T zostały przedstawione w Tab. 12.

Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Punkty eksploracyjne
CheckMate 77T	- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS)	- całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR); - duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR); - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS); - bezpieczeństwo	- odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR); - przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej (EFS oceniane przez pCR/MPR); - punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO); - jakość życia związana ze zdrowiem według kwestionariusza EQ-5D-3L VAS; - czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to distant metastasis*, TTDM); - ocena wykonalności operacji oraz odsetka powikłań około- i pooperacyjnych (w ciągu 90 dni od operacji); - ocena zmian funkcji fizycznych na podstawie PROMIS PF 8c; - ocena postrzegania przez pacjentów uciążliwości związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przy wykorzystaniu GP5; - ocena właściwości pomiarowych NSCLC-SAQ; - ocena immunogenności niwolumabu; - przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (ang. *progression-free survival after next line of treatment*, PFS2); - ocena farmakokinetyki; - ocena biomarkerów predykcyjnych, w tym między innymi biomar-

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe	Punkty eksploracyjne
			kerów w obrębie guza (np. ekspresja genów stanu zapalnego guza, mutacje kierujące, nacieki komórek odpornościowych itp.), a także na obwodzie (np. ctDNA, rozpuszczalne czynniki zapalne/immunosupresyjne, jako potencjalne biomarkery predykcyjne skuteczności)

4.3 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

[redacted]

Badania włączone do porównania pośredniego z dopasowaniem populacji pochodziły z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych w tym:

- 1 RCT niwolumabu (CheckMate 77T),
- 1 RCT pembrolizumabu (KEYNOTE-671).

Szczegółowe wyniki przeglądów systematycznych badań dotyczących stosowania niwolumabu i pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym pacjentów z NDRP, w tym opis metodologii i wiarygodności badań, opis populacji i punktów końcowych przedstawiono odpowiednio w rozdziale 4.2.1 oraz w aneksie 8.13.3.

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Heterogeniczność metodologiczna

Badania niwolumabu – CheckMate 77T i pembrolizumabu -KEYNOTE-671 były poprawnie zaprojektowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Oba badania miały charakter wieloośrodkowy, a także międzynarodowy. Część ośrodków zlokalizowana była w Polsce. W obu badaniach leczenie okołooperacyjne porównano z wyłącznym leczeniem chemioterapią neoadjuwantową.

Poszczególne badania różniły się okresem obserwacji. W badaniu CheckMate 77T dostępne są dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej: 24,4 mies. i 41 mies. W badaniu dla komparatora dostępne są dane dla median 25,2 mies. i 36,6 mies.

W zakresie wyjściowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania periNIVO i przyjętego komparatora, zidentyfikowano pewne różnice. Do badań kwalifikowano pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIB stadium zaawansowania, zgodnie z 8. edycją klasyfikacji TNM. Do każdego z badań włączano pacjentów z jakąkolwiek ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej. Liczba uczestników w badaniu CheckMate 77T wynosiła 461, w badaniu KEYNOTE-671 - 797. Odsetek pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% był niższy w badaniu CheckMate 77T niż w badaniu KEYNOTE-671 (55,5% vs 63,7%). W badaniu CheckMate 77T, mniejszy odsetek pacjentów pochodził z Azji w porównaniu do badania KEYNOTE-671 (25,0% vs 30,6%). W odniesieniu do przebiegu leczenia, czas od zakończenia leczenia neoadjuwantowego do operacji wynosił 6 tygodni w badaniu CheckMate 77T, podczas gdy w badaniu KEYNOTE-671, operację należało przeprowadzić w przedziale od 4 do 12 tygodni po zakończeniu leczenia neoadjuwantowego. Długość leczenia adjuwantowego różniła się pomiędzy badaniami: w CheckMate 77T stosowano 13 cykli niwolumabu co 4 tygodnie przez 12 miesięcy, z kolei w KEYNOTE-671 podawano 13 cykli pembrolizumabu co 3 tygodnie przez około 9 miesięcy.

W CheckMate 77T oceniano jeden pierwszorzędowy punkt końcowy (EFS), z kolei w KEYNOTE-671 dwa: EFS i OS. W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych w badaniu CheckMate 77T oceniano pCR, MPR, OS i bezpieczeństwo, a w KEYNOTE-671 - MPR, pCR, HRQoL i bezpieczeństwo.

Porównanie badań CheckMate 77T i KEYNOTE-671 przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Porównanie badań periNIVO i periPEM włączonych do niniejszej analizy.

Parametr	CheckMate 77T (Cascone 2024)	KEYNOTE-671 (Wakelee 2023)
Metoda badania	III faza, wieloośrodkowe, RCT	
Ośrodki terapeutyczne	108 centrów badawczych w 22 krajach (Stany Zjednoczone, Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chiny, Czechy, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Japonia, Meksyk, Holandia, Polska, Puerto Rico, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Wielka Brytania)	222 centra badawcze w 25 krajach (Stany Zjednoczone, Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chiny, Estonia, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Japonia, Republika Korei, Łotwa, Litwa, Malezja, Polska, Rumunia, Rosja, Afryka Południowa, Hiszpania, Tajwan, Ukraina, Wielka Brytania)
Populacja	Dorośli pacjenci z operacyjnym NDRP	
Liczba pacjentów	461	797
PD-L1 ≥1%	256 (55,5%)	508 (63,7%)

Parametr	CheckMate 77T (Cascone 2024)	KEYNOTE-671 (Wakelee 2023)
Rasa	Podana	
Region	Ameryka Północna (9,5%), Europa (54,2%), Azja (25,0%), inne (11,3%)	Wschodnia Azja (30,6%), inne (69,4%)
Klasyfikacja TNM wg której oceniano stadia zaawansowania	8	
Stadia zaawansowania	IIA-IIIB	
Ramiona badania	Grupa badana: leczenie neoadjuwantowe - niwolumab 360 mg Q3W + chemioterapia Q3W (4 cykle), po 6 tygodniach od leczenia neoadjuwantowego operacja, następnie leczenia adjuwantowe - niwolumab 480 mg Q4W (1 rok) Grupa kontrolna: leczenie neoadjuwantowe - chemioterapia Q3W + placebo Q3W (4 cykle), po 6 tygodniach od leczenia neoadjuwantowego operacja, następnie leczenie adjuwantowe -placebo Q4W (1 rok)	Grupa badana: leczenie neoadjuwantowe - pembrolizumab 200 mg Q3W + chemioterapia Q3W (4 cykle), po 4-12 tygodniach od leczenia neoadjuwantowego operacja, następnie leczenia adjuwantowe - pembrolizumab 200 mg Q3W (max. 13 cykli) Grupa kontrolna: leczenie neoadjuwantowe - chemioterapia Q3W + placebo Q3W (4 cykle), po 4-12 tygodniach od leczenia neoadjuwantowego operacja, następnie leczenie adjuwantowe - placebo Q3W (max. 13 cykli)
Czas obserwacji	25,4 mies. (pierwsza analiza pośrednia); 41 mies. (dłuższy czas obserwacji)	25,2 mies. (pierwsza analiza pośrednia); 36,6 mies. (druga analiza pośrednia)
Liczba cykli leczenia neoadjuwantowego	4	
Czas do operacji po leczeniu neoadjuwantowym	6 tyg.	4-12 tyg.
Liczba cykli leczenia adjuwantowego	13 (co 4 tyg.)	13 (co 3 tyg.)
Pierwszorzędowe punkty końcowe	EFS	EFS, OS
Drugorzędowe punkty końcowe	pCR, MPR, OS, bezpieczeństwo	MPR, pCR, HRQoL, bezpieczeństwo

4.4 Analiza skuteczności

4.4.1 Skuteczność leczenia okołooperacyjnego niwolumabem w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią

Poniżej przedstawiono wyniki z badania CheckMate 77T dotyczące skuteczności niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNIVO) operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Komparatorem w badaniu dla leczenia niwolumabem była początkowo neoadjuwantowa chemioterapia a następnie po resekcji placebo rozumiane jako brak leczenia (neoCT). Wyniki skuteczności przedstawiono dla:

- pacjentów ogółem (populacja ITT) i jeśli to było możliwe dla pacjentów z populacji ITT wykazujących ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1% (populacja wnioskowana).

Zebrane dane obejmują okres obserwacji stanowiący medianę 25,4 mies. (zakres: 15,7-44,2) dla pierwszej analizy pośredniej oraz 41 mies. dla przedłużonej obserwacji.

Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T przedstawiono w oparciu o publikację Cascone 2024 (główna publikacja badania) oraz dodatkowe informacje odnalezione w Opdivo® EPAR Assessment Report. Jakość życia pacjentów przyjmujących niwolumab opisano dodatkowo na podstawie abstraktu konferencyjnego Spicer 2024.

Skuteczność badanej interwencji omówiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)
- całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR),
- duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR),
- przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej,
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR),
- punkty końcowe związane z operacją,
- punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO).

4.4.1.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CheckMate 77T. EFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do progresji choroby wykluczającej przeprowadzenie operacji, progresji lub nawrotu choroby po operacji (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), progresji choroby w przypadku braku operacji lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Dane do analizy pierwotnej zostały ocenione przez BIPR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. Należy dodać, że dane dotyczące pacjentów, którzy otrzymali kolejną terapię przed oceną przeżycia wolnego od zdarzeń, zostały ocenzurowane przy ostatniej możliwej do sprawdzenia ocenie guza w dniu lub przed dniem rozpoczęcia kolejnej terapii.

4.4.1.1.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1%

Wykazywanie przez pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ekspresji PD-L1 ≥1%, jest jednym z kryteriów włączenia go do leczenia niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

W populacji ITT łącznie 128 (55,9%) pacjentów z grupy periNIVO i 128 (55,2%) z grupy neoCT wykazywało ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%. W pierwszej analizie pośredniej (data odcięcia danych: 26.07.2023) oraz po dłuższym czasie obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024) dostępne są wyniki EFS dla subpopulacji z ekspresją PD-L1 ≥1%. Wyniki te przedstawiono w Tab. 14.

Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta (95%CI: 28,9; NR) w grupie periNIVO, a w grupie neoCT wyniosła 15,8 mies. (95%CI: 9,3; 35,1). Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 48% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT (HR=0,52; 95%CI: 0,35; 0,78; p=b.d.).

Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń (Ryc. 3) wykazał rozdzielenie krzywych na korzyść grupy otrzymującej periNIVO, które utrzymywało się przez cały czas trwania badania.

Po dłuższym czasie obserwacji ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 47% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT (HR=0,53; 95%CI: 0,36; 0,76; p=b.d.). Mediany czasu przeżycia wolnego od zdarzeń nie zostały podane.

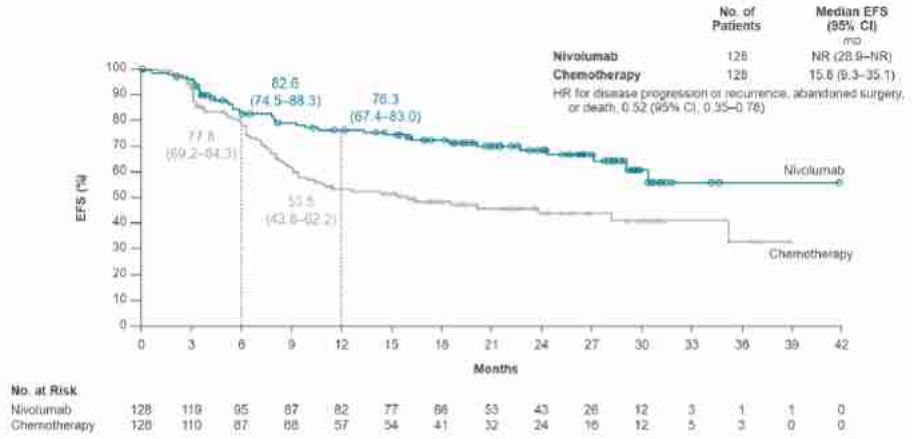
Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń dla populacji wnioskowanej po dłuższym czasie obserwacji (Ryc. 4) w dalszym ciągu wykazał rozdzielenie krzywych na korzyść grupy otrzymującej periNIVO.

Tab. 14. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) (Cascone 2024, Opdivo® EPAR Assessment Report)*.

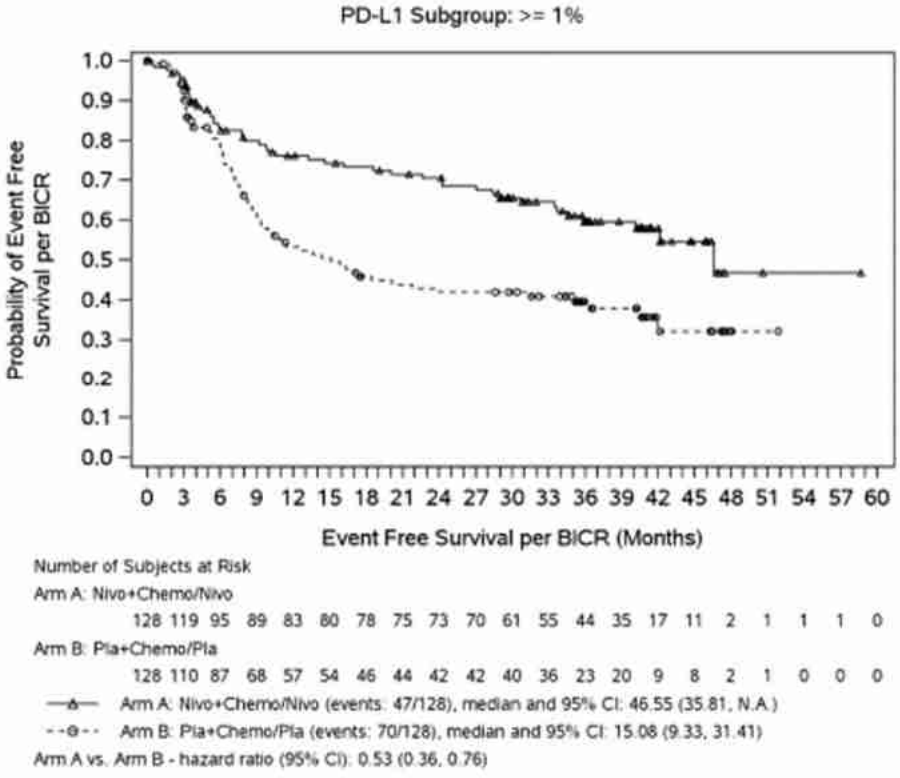
Parametr	periNIVO (N=128)	neoCT (N=128)
Pierwsza analiza okresowa		
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	25,4 (15,7;44,2)	
Liczba zdarzeń, n (%)	39 (30,5)	63 (49,2)
Mediana EFS (95% CI), m-ce	NR (28,9; NR)	15,8 (9,3; 35,1)
HR (95% CI)	0,52 (0,35; 0,78)	
Przedłużony czas obserwacji		
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	41 mies.	
Liczba zdarzeń, n (%)	47 (36,7)	70 (54,7)
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,76)	

* Autorzy publikacji Cascone 2024 zwracają uwagę, że przedziały ufności nie zostały skorygowane o wielokrotność i nie powinny być wykorzystywane do testowania hipotez.

Ryc. 3. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych w badaniu CheckMate 77T (Cascone 2024).



Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) po dłuższym czasie obserwacji w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych w badaniu CheckMate 77T (Opdivo® EPAR Assessment Report).



4.4.1.1.2 Populacja ogólna (populacja ITT)

W Tab. 15 przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w grupie pacjentów z populacji ogólnej (populacja ITT) z badania CheckMate 77T.

Do czasu przeprowadzenia pierwszej analizy pośredniej (data odcięcia danych: 26.07.2023) z badania CheckMate 77T, w populacji ogólnej odsetek pacjentów z 18-miesięcznym przeżyciem wolnym od zdarzeń wynosił 70,2% w grupie periNIVO i 50,0% w grupie neoCT. Mediana

czasu przeżycia wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta (95%CI: 28,9; NR) w grupie periNIVO, a w grupie neoCT wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 13,6; 28,1). Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 42% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT (HR=0,58; 97,36%CI: 0,42; 0,1; p<0,001.).

Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń dla populacji ogólnej (Ryc. 5) podobnie jak w przypadku wykresu EFS dla subpopulacji wykazującej ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%, wykazał rozdzielenie krzywych na korzyść grupy otrzymującej periNIVO, które utrzymywało się przez cały czas trwania badania.

Wyniki przeżycia wolnego od zdarzeń nie były spójne we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Różnice w wynikach EFS zaobserwowano w subpopulacji osób, które nigdy nie paliły (HR=1,32; 95%CI: 0,54; 3,20; p=b.d.). Należy jednak zwrócić uwagę na liczebność tej subpopulacji, która uniemożliwia wiarygodne wykazanie lub niewykazanie różnic. Autorzy publikacji Cascone 2024 podali, że stratyfikacja randomizacji nie została zastosowana do analizy subpopulacji, więc podano dane niestratyfikowane. Przedziały ufności nie zostały dostosowane do wielokrotności i nie powinny być wykorzystywane do testowania hipotez. Dodatkowo wszystkie analizy subpopulacji zostały wstępnie określone, z wyjątkiem analiz według stadium zaawansowania węzłów chłonnych, które zostały przeprowadzone *post hoc*. W związku z tym wyniki analiz w poszczególnych subpopulacjach należy traktować z należytą ostrożnością (Ryc. 6).

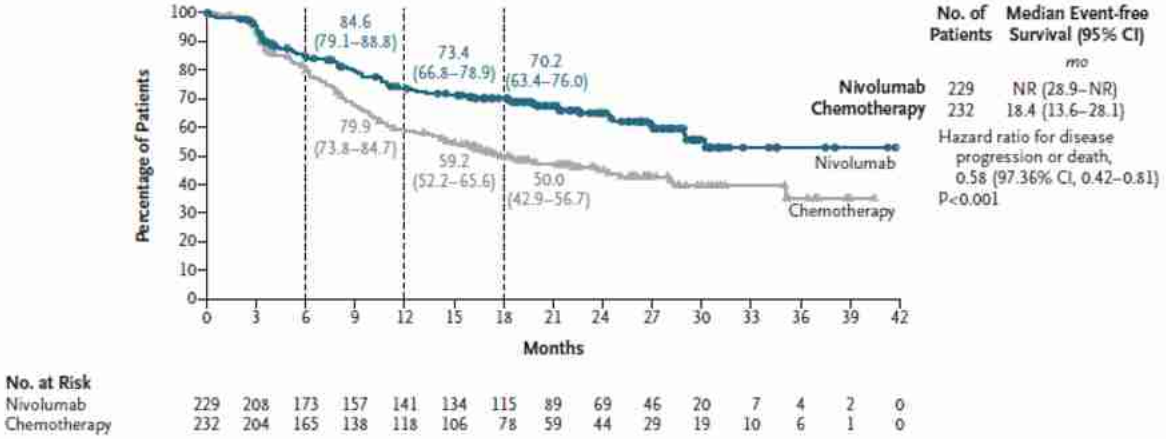
Po dłuższym czasie obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024) mediana EFS dla grupy periNIVO wyniosła 46,5 mies., a dla grupy kontrolnej – 16,9 mies. Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 39% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT (HR=0,61; 95%CI: 0,46; 0,80; p=b.d.).

Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń dla populacji ogólnej po dłuższym czasie obserwacji (Ryc. 7) w dalszym ciągu wykazał rozdzielenie krzywych na korzyść grupy otrzymującej periNIVO.

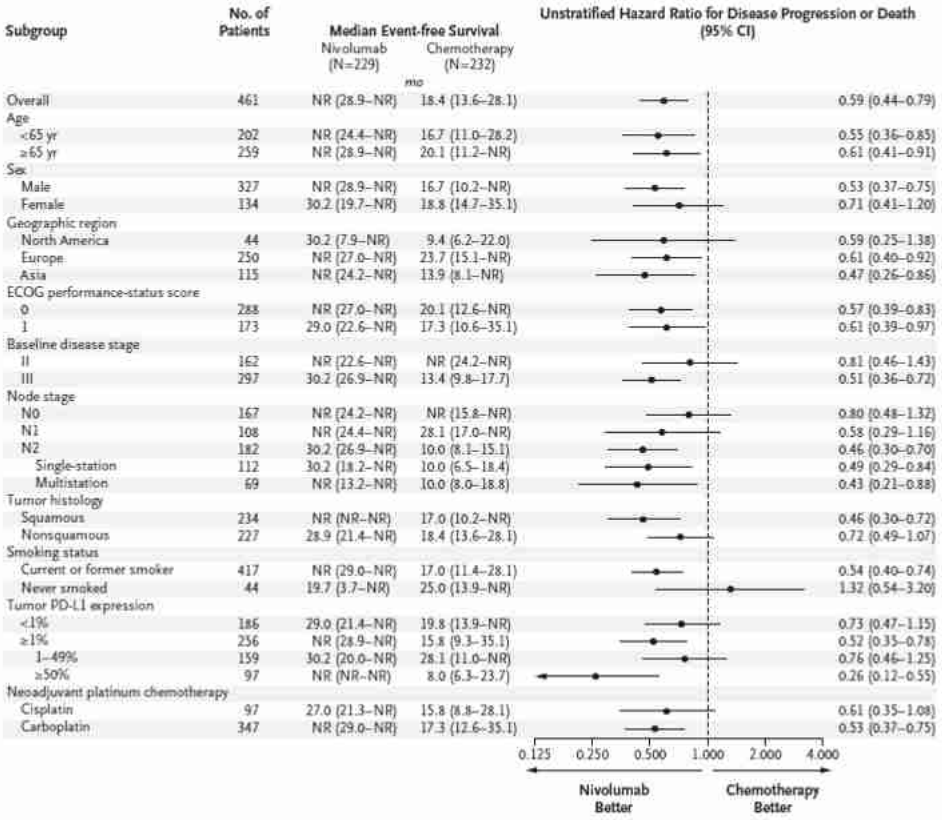
Tab. 15. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) (Cascone 2024, Opdivo® EPAR Assessment Report).

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Pierwsza analiza okresowa		
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	25,4 (15,7-44,2)	
Mediana EFS (95%CI), m-ce	NR (18,9; NR)	18,4 (13,6; 28,1)
HR (97,36%CI) p-value	0,58 (0,42; 0,81) p<0,001	
HR (95%CI)	0,59 (0,44; 0,79)	
Przedłużony czas obserwacji		
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	41 (b.d.)	
Mediana EFS (95%CI), m-ce	46,5 (35,8; NR)	19,6 (13,6; 28,2)
HR (95%CI)	0,61 (0,46; 0,80)	

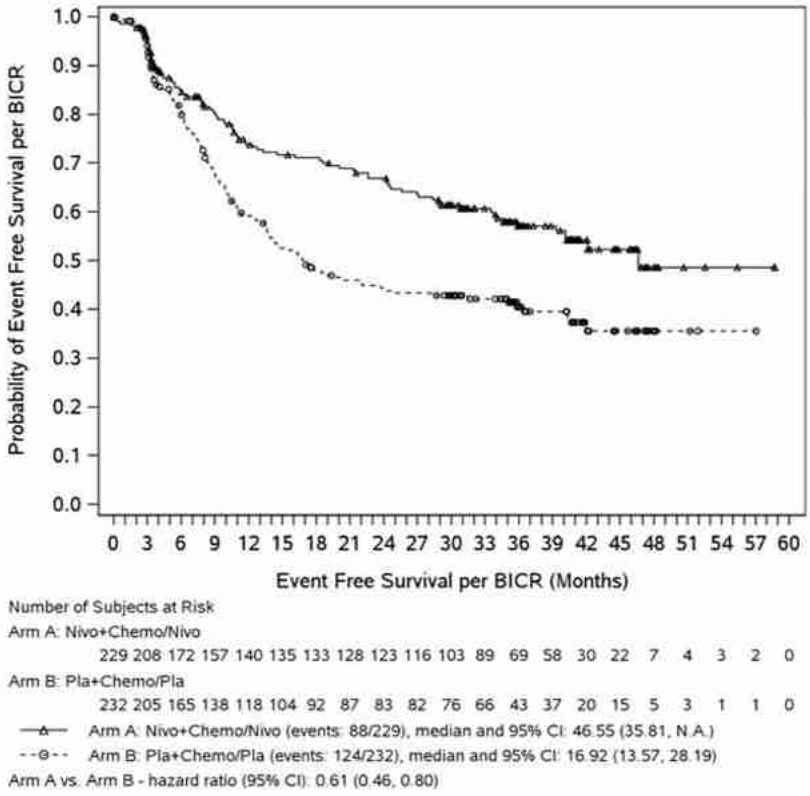
Ryc. 5. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacji ITT chorej na NDRP w badaniu CheckMate 77T (Cascone 2024).



Ryc. 6. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT - analiza subpopulacji w badaniu CheckMate 77T - EFS (Cascone 2024).



Ryc. 7. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów ITT chorej na NDRP w badaniu CheckMate 77T po dłuższym czasie obserwacji (Opdivo® EPAR Assessment Report).



4.4.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) stanowiło jeden z drugorzędowych punktów końcowych badania CheckMate 77T. Został on zdefiniowany jako czas od daty randomizacji do daty zgonu z dowolnej przyczyny.

4.4.1.2.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1%

Wykazywanie przez pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%, jest jednym z kryteriów włączenia go do leczenia niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

W populacji ITT łącznie 128 (55,9%) pacjentów z grupy periNIVO i 128 (55,2%) z grupy neoCT wykazywało ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%. W analizie pośredniej (data odcięcia danych: 26.07.2023) nie podano wyników z analizy przeżycia całkowitego dla tej subpopulacji. Zostały one opisane po dłuższym czasie obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024). Wyniki te przedstawiono w Tab. 16.

Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (Ryc. 8) wykazał rozdzielenie krzywych na korzyść grupy otrzymującej periNIVO, które utrzymywało się przez cały czas trwania badania.

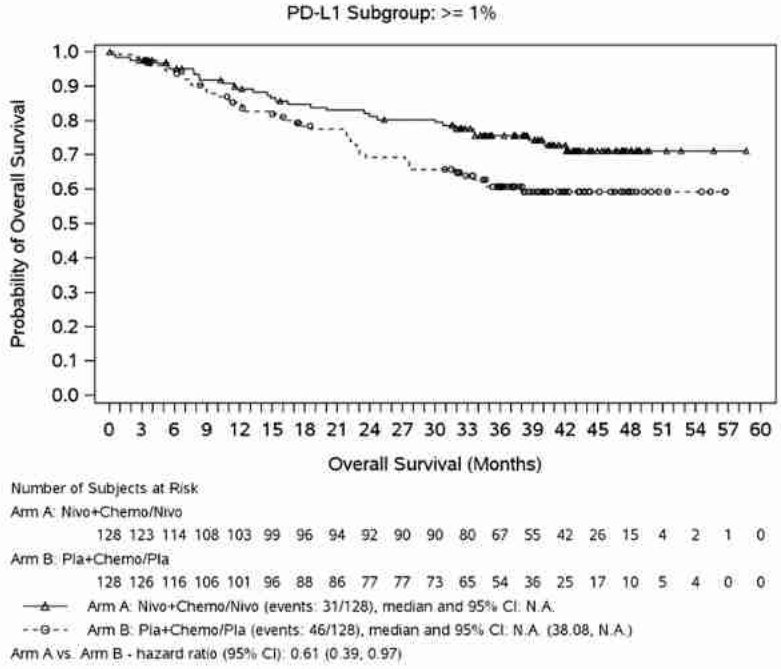
W badaniu CheckMate 77T wykazano, że leczenie periNIVO prowadziło do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu w porównaniu z neoCT. Do czasu przeprowadzenia przedłużonej obserwacji dla pierwszej analizy pośredniej zgon odnotowano u 31 (%) pacjentów z grupy

periNIVO i 46 (%) z grupy neoCT. Stwierdzono wówczas 39% redukcję ryzyka zgonu dla periNIVO względem neoCT (HR=0,61; 95%: 0,39; 0,97; p=b.d.). Mediany przeżycia całkowitego dla grupy badanej i kontrolnej nie zostały podane.

Tab. 16. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: przeżycie całkowite (OS) (Opdivo® EPAR Assessment Report).

Parametr	periNIVO (N=128)	neoCT (N=128)
Przedłużony czas obserwacji		
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	41 (b.d.)	
Zgony, n (%)	32 (25,0)	46 (35,9)
HR (95%CI)	0,61 (0,39; 0,97)	

Ryc. 8. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: w badaniu CheckMate 77T po dłuższym czasie obserwacji (Opdivo® EPAR Assessment Report).



4.4.1.2.2 Populacja ogólna (populacja ITT)

W trakcie trwania pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 26.07.2023; mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.) przeżycie całkowite (OS) nie zostało ocenione. Wyniki dla OS przedstawiono po dłuższym czasie obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024; mediana czasu obserwacji: 41 mies.).

W Tab. 15 przedstawiono wyniki analizy przeżycia całkowitego w populacji ITT z badania CheckMate 77T.

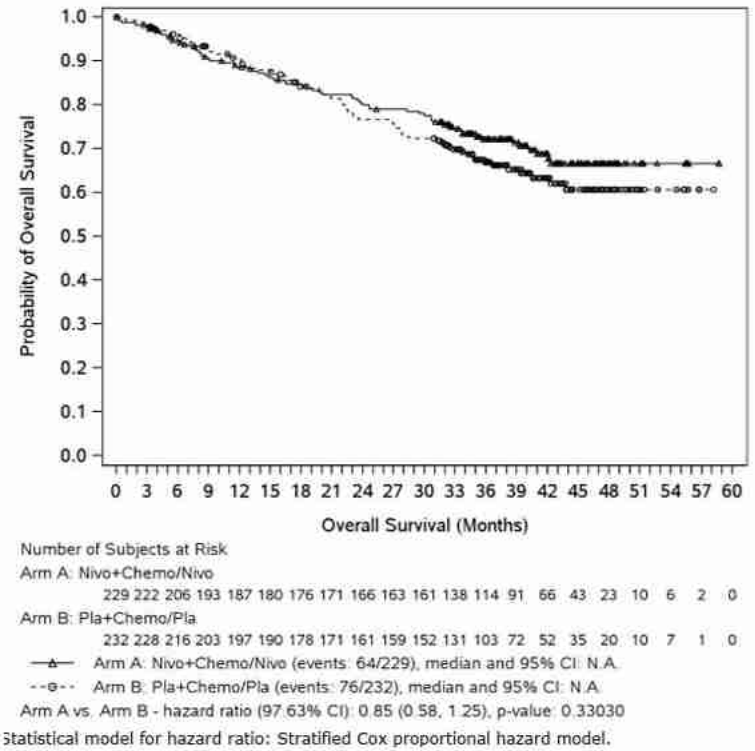
W badaniu CheckMate 77T wykazano, że leczenie periNIVO prowadziło do redukcji ryzyka zgonu w porównaniu z neoCT. Do czasu przeprowadzenia przedłużonej obserwacji dla pierwszej analizy pośredniej zgon odnotowano u 64 (27,9%) pacjentów z grupy periNIVO i 76

(32,8%) z grupy neoCT. Stwierdzono wówczas 15% redukcję ryzyka zgonu dla periNIVO względem neoCT (HR=0,85; 97,63%: 0,58; 1,25; 95%CI: 0,61; 1,18; p=0,330) (Ryc. 9). Mediany przeżycia całkowitego dla grupy badanej i kontrolnej nie zostały osiągnięte. Należy dodać, że OS jest wciąż analizowane a podane wyniki pochodzą z analizy pośredniej, którą przeprowadzono przy 80% frakcji informacyjnej (140 zdarzeń).

Tab. 17. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: przeżycie całkowite (OS) (Opdivo® EPAR Assessment Report).

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Przedłużony czas obserwacji		
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	41 (b.d.)	
Zgony, n (%)	64 (27,9)	76 (32,8)
Mediana OS (95%CI), m-ce	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR (97,63%CI) p-value	0,85 (0,58; 1,25) p=0,330	
HR (95%CI)	0,85 (0,61; 1,18)	

Ryc. 9. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT chorej na NDRP w badaniu CheckMate 77T po dłuższym czasie obserwacji (Opdivo® EPAR Assessment Report).



4.4.1.3 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)

Odpowiedź patomorfologiczną mierzono jako liczbę pozostałych żywotnych komórek nowotworowych po operacji w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych. Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR) w badaniu CheckMate 77T stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Została ona zdefiniowana jako 0% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych na podstawie

oceny BIPR (zaślepiony niezależny przegląd patomorfologiczny, ang. *blinded independent pathological review*).

4.4.1.3.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1%

Wykazywanie przez pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%, jest jednym z kryteriów włączenia go do leczenia niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

Całkowita odpowiedź patomorfologiczna oceniana była u 256 (55,5%) pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 ≥1%. Częstość wystąpienia pCR w grupie periNIVO była istotnie statystycznie większa w grupie periNIVO i wynosiła 35,2% (95%CI: 26,9; 44,1) i 4,7% (95%CI: 1,7; 9,9) w grupie neoCT (MD=30,5%; 95%CI: 21,2; 39,4). Autorzy publikacji Cascone 2024 podali informację, że przedziały ufności nie zostały dostosowane do wielokrotności i nie powinny być używane do testowania hipotez, a wyniki dla subpopulacji przedstawiają nieważoną różnicę między grupami leczenia dla analiz subpopulacji zgodnie z planem analizy statystycznej.

W Tab. 18 przedstawiono wyniki całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1%.

Tab. 18. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR).

Parametr	periNIVO (N=128)	neoCT (N=128)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	25,4 (15,7-44,2)	
Liczba pacjentów z pCR*	45	6
pCR (95% CI), %	35,2 (26,9; 44,1)	4,7 (1,7; 9,9)
MD (95% CI)	30,5 (21,2; 39,4)	
OR (95%CI)	11,02 (4,50; 27,02)	
* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych		

4.4.1.3.2 Populacja ogólna (populacja ITT)

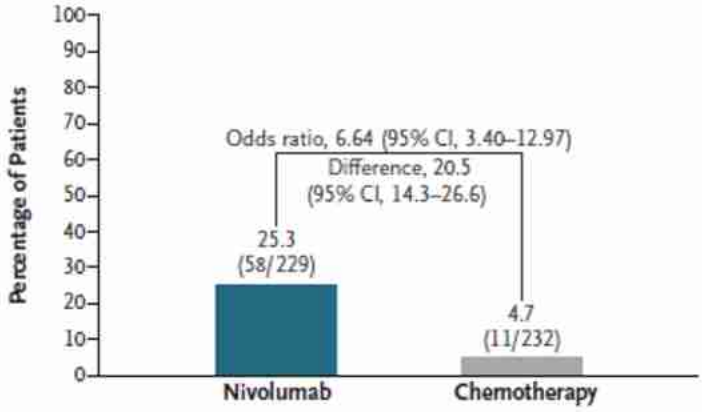
W badaniu CheckMate 77T ogółem w grupie periNIVO obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoCT (MD=20,5%; 95%CI: 14,3; 26,6). Częstość wystąpienia pCR w grupie periNIVO wynosiła 25,3% (95%CI:19,8; 31,5), a w grupie neoCT - 4,7% (95%CI: 2,4; 8,3) (OR=6,64; 95%CI: 3,40; 12,97) (Tab. 19, Ryc. 10).

Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) została osiągnięta przez większy odsetek chorych w grupie periNIVO w porównaniu do grupy neoCT we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych (Ryc. 11). Autorzy publikacji Cascone 2024 podali informację, że przedziały ufności nie zostały dostosowane do wielokrotności i nie powinny być używane do testowania hipotez, a wyniki dla subpopulacji przedstawiają nieważoną różnicę między grupami leczenia dla analiz subpopulacji zgodnie z planem analizy statystycznej. Dwóch pacjentów w grupie neoCT z chorobą w stadium IV na początku badania zostało włączonych do podgrupy w stadium III.

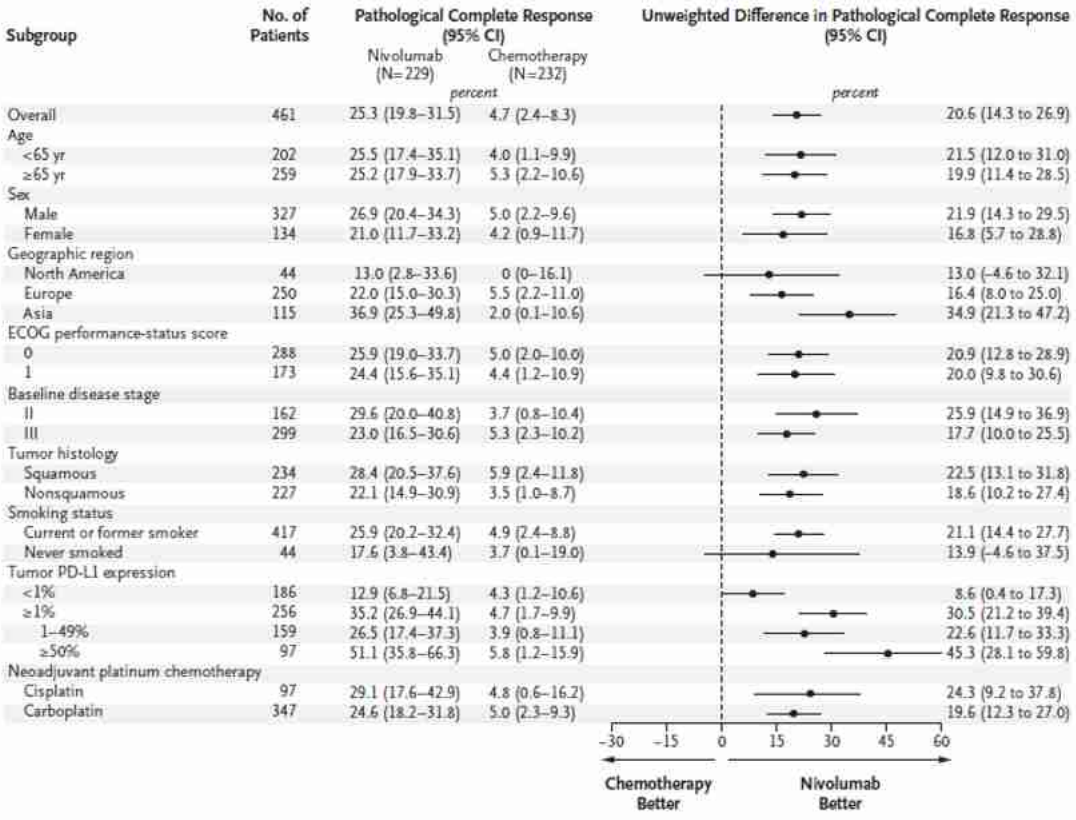
Tab. 19. Skuteczność periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR).

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	25,4 (15,7-44,2)	
Liczba pacjentów z pCR	58	11
pCR (95% CI), %	25,3 (19,8; 31,5)	4,7 (2,4; 8,3)
MD (95% CI) p-value	20,5 (14,3; 26,6) p=b.d.	
OR (95% CI)	6,64 (3,40; 12,97)	

Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 77T periNIVO w porównaniu do neoCT: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) (Cascone 2024).



Ryc. 11. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT - analiza subpopulacji w badaniu CheckMate 77T - pCR (Cascone 2024).



4.4.1.4 Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR)

Dużą odpowiedź patomorfologiczną (ang. *major pathological response*, MPR) zdefiniowano jako obecność ≤10% żywych komórek nowotworowych w guzie pierwotnym i pobranych węzłach chłonnych na podstawie oceny BIPR (zaślepiony niezależny przegląd patomorfologiczny, ang. *blinded independent pathological review*). Duża odpowiedź patomorfologiczna stanowiła drugorzędowy punkt końcowy w badaniu CheckMate 77T.

4.4.1.4.1 Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1%

Wykazywanie przez pacjenta z niedrobnokomórkowym rakiem płuca ekspresji PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%, jest jednym z kryteriów włączenia go do leczenia niwolumabem we wnioskowanym wskazaniu.

Duża odpowiedź patomorfologiczna oceniana była u 256 (55,5%) pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 ≥1%. Częstość wystąpienia MPR była istotnie statystycznie większa w grupie periNIVO i wynosiła 45,3% (95%CI: 36,5; 54,3), w grupie neoCT - 13,3% (95%CI: 7,9; 20,4) (MD=32,0%; 95%CI: 21,2; 41,9). Autorzy publikacji Cascone 2024 podali informację, że przedziały ufności nie zostały dostosowane do wielokrotności i nie powinny być używane do testowania hipotez, a wyniki dla subpopulacji przedstawiają nieważoną różnicę między grupami leczenia dla analiz subpopulacji zgodnie z planem analizy statystycznej.

W Tab. 20 przedstawiono wyniki dużej odpowiedzi patomorfologicznej dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1%.

Tab. 20. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR).

Parametr	periNIVO (N=128)	neoCT (N=128)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	25,4 (15,7-44,2)	
Liczba pacjentów z MPR*	58	17
MPR (95% CI), %	45,3 (36,5; 54,3)	13,3 (7,9; 20,4)
MD (95% CI)	32,0 (21,2; 41,9)	
OR (95%CI)	5,41 (2,92; 10,04)	
* obliczono na podstawie podanych wartości procentowych		

4.4.1.4.2 Populacja ogólna (populacja ITT)

W badaniu CheckMate 77T ogółem w grupie periNIVO obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) w porównaniu do grupy neoCT (MD=23,2%; 95%CI: 15,8; 30,6). Częstość wystąpienia MPR w grupie periNIVO wynosiła 35,4% (95%CI:29,2; 41,9), a w grupie neoCT - 12,1% (95%CI: 8,2; 17,0) (OR=4,01; 95%CI: 2,48; 6,49) (Tab. 21, Ryc. 12).

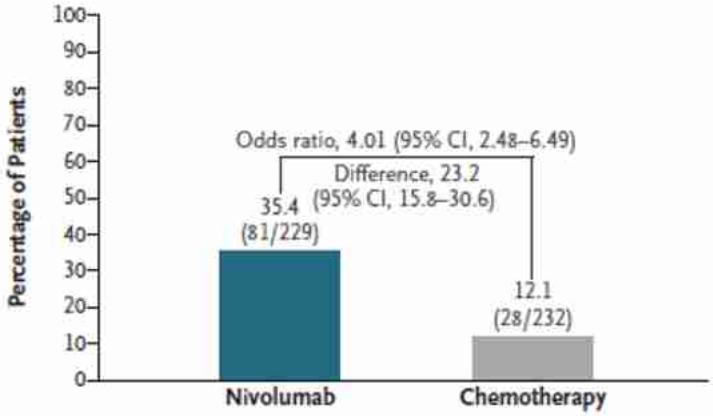
Wyniki dużej odpowiedzi patomorfologicznej nie były spójne we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Różnice w wynikach MPR zaobserwowano w subpopulacji osób pochodzących z Ameryki Północnej (MD=-2,1; 95%CI: -26,5; 22,0). Należy jednak zwrócić uwagę na liczebność tej subpopulacji, która uniemożliwia wiarygodne wykazanie lub niewykazanie różnic. Autorzy publikacji Cascone 2024 podali, że stratyfikacja randomizacji nie została zastosowana do analizy subpopulacji, więc podano dane niestratyfikowane. Przedziały ufności nie

zostały dostosowane do wielokrotności i nie powinny być wykorzystywane do testowania hipotez. Dodatkowo wszystkie analizy subpopulacji zostały wstępnie określone, z wyjątkiem analiz według stadium zaawansowania węzłów chłonnych, które zostały przeprowadzone *post hoc*. W związku z tym wyniki analiz w poszczególnych subpopulacjach należy traktować z należytą ostrożnością (Ryc. 13).

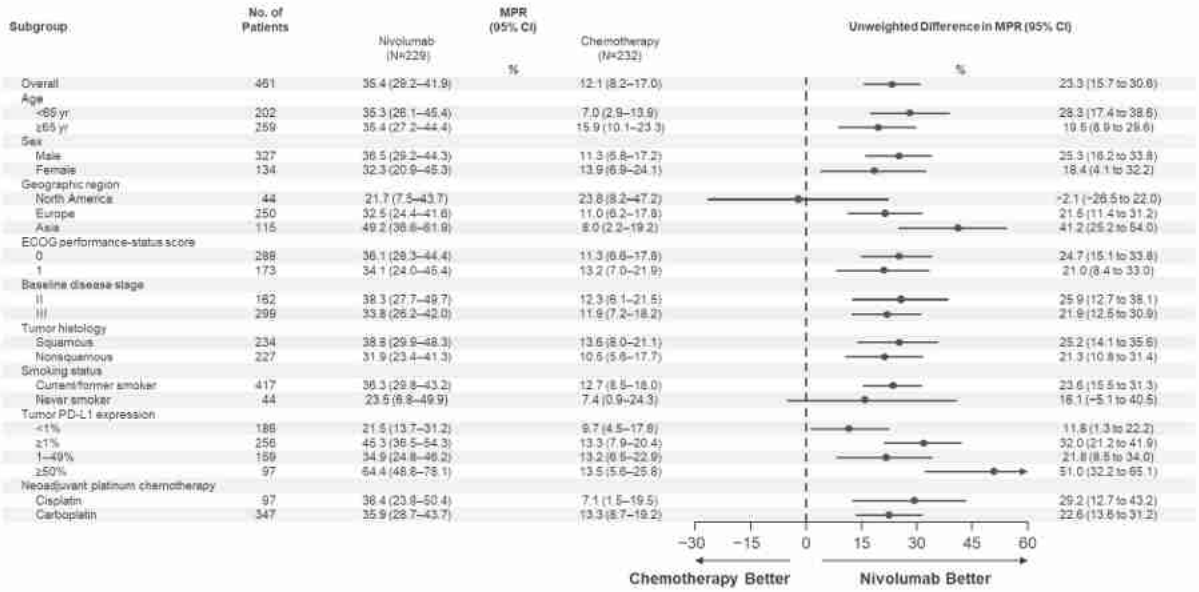
Tab. 21. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR).

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	25,4 (15,7-44,2)	
Liczba pacjentów z MPR	81	28
MPR (95% CI), %	35,4 (29,2; 41,9)	12,1 (8,2; 17,0)
MD (95% CI)	23,2 (15,8; 30,6)	
OR (95% CI)	4,01 (2,48; 6,49)	

Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 77T periNIVO w porównaniu do neoCT: duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) (Cascone 2024).



Ryc. 13. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT – analiza subpopulacji w badaniu CheckMate 77T - MPR (Cascone 2024).



4.4.1.5 Przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej

Przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej było eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu CheckMate 77T. W analizie eksploracyjne EFS po przeprowadzeniu operacji wydawało się faworyzować niwolumab skojarzony z chemioterapią w porównaniu do wyłącznej chemioterapii zarówno u pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź patomorfologiczną, jak i u tych, którzy jej nie uzyskali (Ryc. 14). Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 68% w grupie pacjentów przyjmujących periNIVO i wykazujących pCR (HR=0,32; 95%CI: 0,08; 1,35; p=b.d.). W odniesieniu do pacjentów, którzy nie wykazywali pCR ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było również niższe w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT o 27% (HR=0,73; 95%CI: 0,49; 1,09; p=b.d.).

W trakcie analizy *post hoc* oceniono również jak obecność pCR lub jego brak wpływa na wyniki EFS w analizowanych grupach (badanej i kontrolnej). W grupie periNIVO obecność pCR powodowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) o 80% (HR=0,20; 95%CI: 0,08; 0,50; p=b.d.) w porównaniu do pacjentów z tej samej grupy nie wykazujących pCR. Z kolei w grupie neoCT ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 59% (HR=0,41; 95%CI: 0,13; 1,3; p=b.d.) w grupie pacjentów z pCR w porównaniu do pacjentów bez pCR (Tab. 22).

W odniesieniu do dużej odpowiedzi patomorfologicznej, po przeprowadzeniu operacji, EFS również wydawało się faworyzować periNIVO w porównaniu do neoCT zarówno u pacjentów, którzy mieli dużą odpowiedź patomorfologiczną, jak i u tych, którzy jej nie uzyskali (Ryc. 15). Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 60% w grupie pacjentów z MPR i przyjmujących periNIVO (HR=0,40; 95%CI: 0,16; 1,00; p=b.d.). Z kolei w odniesieniu do pacjentów z grupy periNIVO bez MPR, ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe niż w grupie neoCT wśród pacjentów bez MPR o 20% (HR=0,80; 95%CI: 0,52; 1,24; p=b.d.).

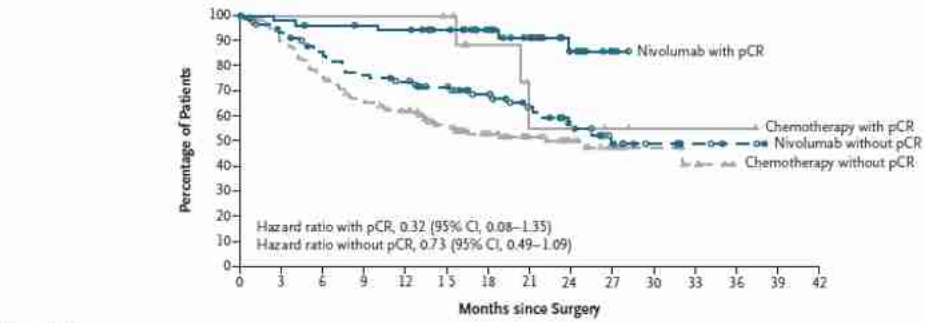
W trakcie analizy *post hoc* oceniono również jak obecność MPR lub jego brak wpływa na wyniki EFS w analizowanych grupach. Wśród pacjentów z MPR z grupy periNIVO ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 75% (HR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,50; p=b.d.) w porównaniu do pacjentów nie wykazujących MPR. Z kolei w grupie neoCT ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 48% (HR=0,52; 95%CI: 0,26; 1,05; p=b.d.) w grupie pacjentów z MPR w porównaniu do pacjentów bez MPR (Tab. 22).

Tab. 22. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: EFS w zależności od typu odpowiedzi patomorfologicznej.

Parametr	perNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
EFS w zależności od pCR		
Pacjenci z pCR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95% CI)	0,32 (0,08; 1,35)	
Pacjenci bez pCR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95% CI)	0,73 (0,49; 1,09)	

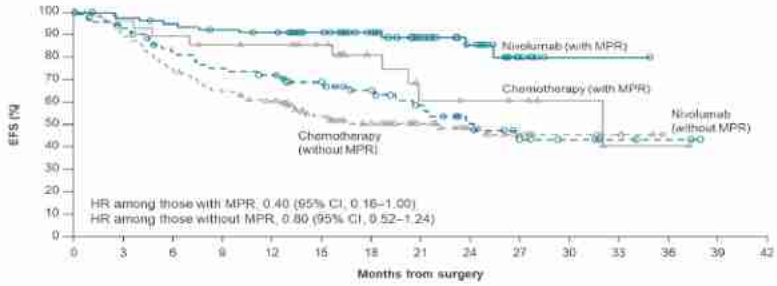
Parametr	perNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Pacjenci w grupie niwolumabu z pCR vs. bez pCR: HR (95% CI)	0,20 (0,08; 0,50)	
Pacjenci z grupy placebo z pCR vs. bez pCR: HR (95% CI)	0,41 (0,13; 1,30)	
EFS w zależności od MPR		
Pacjenci z MPR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95% CI)	0,40 (0,16; 1,00)	
Pacjenci bez MPR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95% CI)	0,80 (0,52; 1,24)	
Pacjenci w grupie niwolumabu z MPR vs. bez MPR: HR (95% CI)	0,25 (0,12; 0,50)	
Pacjenci z grupy placebo z MPR vs. bez MPR: HR (95% CI)	0,52 (0,26; 1,05)	

Ryc. 14. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT: EFS zgodne z pCR (Cascone 2024).



No. at Risk															
With pCR															
Nivolumab	58	56	54	53	52	45	35	25	14	2	0	0	0	0	0
Chemotherapy	11	11	11	11	11	10	6	3	3	2	1	1	1	0	0
Without pCR															
Nivolumab	98	85	74	67	62	54	45	33	23	14	7	4	2	0	0
Chemotherapy	148	129	109	93	84	61	45	33	22	14	9	5	0	0	0

Ryc. 15. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT: EFS zgodne z MPR (Cascone 2024).



No. at Risk															
With MPR															
Nivolumab	81	78	73	70	68	59	47	34	22	6	1	1	0	0	0
Chemotherapy	28	27	25	23	22	19	13	8	6	5	3	1	1	0	0
Without MPR															
Nivolumab	75	65	55	50	46	40	33	24	15	10	6	3	2	0	0
Chemotherapy	131	113	95	81	73	52	38	28	19	11	7	5	0	0	0

4.4.1.6 Obiektywna odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie stanowiła eksploracyjny punkt końcowy w badaniu CheckMate 77T. Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR) zdefiniowany został jako liczba uczestników z najlepszą ogólną odpowiedzią (ang. *best overall response*, BOR) potwierdzoną odpowiedzią całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedzią częściową (ang. *partial response*, PR) podzieloną przez liczbę randomizowanych uczestników przed ostateczną operacją. BOR zdefiniowane zostało jako oznaczenie najlepszej odpowiedzi, określonej przez BICR i zarejestrowanej między datą randomizacji a datą udokumentowanej progresji według RECIST 1.1 lub datą rozpoczęcia paliatywnej terapii miejscowej lub datą rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Do czasu przeprowadzenia pierwszej analizy pośredniej (data odcięcia danych: 26.07.2023), ORR poprawił się istotnie statystycznie w ramieniu periNIVO w porównaniu do ramienia neoCT (odpowiednio: ORR=58,1% (95%CI: 51,4; 64,5) vs. ORR=42,7% (95%CI: 36,2; 49,3); OR=1,90; 95%CI: 1,30; 2,76). Odsetek odpowiedzi częściowych był wyższy wśród pacjentów którym podano periNIVO (n=126 (55,0%) w grupie periNIVO vs. n=93 (40,1%) w grupie neoCT). Częstości występowania odpowiedzi całkowitej, była zbliżona w obu obserwowanych grupach pacjentów (n=7 (3,1%) w grupie periNIVO vs. 6 (2,6%) w grupie neoCT).

Szczegółowe wyniki w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla populacji ogólnej przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: obiektywna odpowiedź na leczenie*.

Parametr	periNIVO (N=229)			neoCT (N=232)		
	n	%	(95%CI)	n	%	(95%CI)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	133	58,1	(51,4; 64,5)	99	42,7	(36,2; 49,3)
OR (95%CI)	1,90 (1,30; 2,76)					
Najlepsza ogólna odpowiedź						
Całkowita odpowiedź (CR)	7	3,1	b.d.	6	2,6	b.d.
Częściowa odpowiedź (PR)	126	55,0	b.d.	93	40,1	b.d.
Stabilna choroba (SD)	73	31,9	b.d.	107	46,1	b.d.
Progresja choroby	9	3,9	b.d.	13	5,6	b.d.
Niemożliwe do oceny	14	6,1	b.d.	13	5,6	b.d.

* CI nie zostały skorygowane o wielokrotność i nie powinny być wykorzystywane do testowania hipotez

4.4.1.7 Punkty końcowe związane z operacją

Parametry związane z operacją takie jak: mediana czasu trwania operacji, mediana długości opóźnienia operacji i mediana długości dni pobytu w szpitalu przedstawione w Tab. 24, wydają się być porównywalne w obu grupach.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami periNIVO i neoCT pod względem odsetka pacjentów, którzy przeszli operację, u których odwołano lub opóźniono operację oraz przyczyn odwołania lub opóźnienia operacji. Rodzaje przeprowadzonych operacji, jak również kompletność resekcji (R0, R1, R2) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami (Tab. 25).

Tab. 24. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT: punkty końcowe ciągłe związane z operacją.

Parametr	periNIVO (N=229)*	neoCT (N=232)
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
Długość opóźnienia operacji, tyg.	1,7 (0,6-3,0)	1,1 (0,4-2,9)
Czas trwania operacji, min	216,5 (164,0-300,0)	223,0 (150,0-299,0)
Długość pobytu w szpitalu, dni	9,0 (6,0-13,0)	9,0 (6,0-12,0)
* Status operacji nie został przedstawiony dla 2 pacjentów (0,9%)		

Tab. 25. Analiza skuteczności periNIVO w porównaniu do neoCT: punkty końcowe dychotomiczne związane z operacją.

Punkt końcowy	periNIVO			neoCT			OR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N*	%	n	N	%				
Pacjenci, którzy przeszli operację	178	229	77,1	178	232	76,7	1,06 (0,69; 1,64) p=0,797	1,01 (0,92; 1,12) p=0,797	-	-
Pacjenci, u których odwołano operację	46	229	20,1	50	232	21,6	0,91 (0,58; 1,43) p=0,699	0,93 (0,65; 1,33) p=0,699	-	-
Progresja choroby	13	229	5,7	22	232	9,5	0,57 (0,28; 1,17) p=0,127	0,60 (0,31; 1,16) p=0,128	-	-
Odmowa pacjenta	11	229	4,8	8	232	3,4	1,41 (0,56; 3,58) p=0,466	1,39 (0,57; 3,40) p=0,467	-	-
Decyzja chirurga	8	229	3,5	6	232	2,6	1,36 (0,47; 3,99) p=0,572	1,35 (0,48; 3,83) p=0,572	-	-
Zdarzenia niepożądane	7	229	3,1	4	232	1,7	1,80 (0,52; 6,23) p=0,355	1,77 (0,53; 5,97) p=0,356	-	-
Inne	7	229	3,1	10	232	4,3	0,70 (0,26; 1,87) p=0,477	0,71 (0,27; 1,83) p=0,478	-	-
Rezygnacja z operacji	3	229	1,3	4	232	1,7	0,76 (0,17; 3,42) p=0,717	0,76 (0,17; 3,36) p=0,717	-	-
Pacjenci, u których opóźniono operację	36	229	15,7	33	232	14,2	1,12 (0,67; 1,88) p=0,653	1,11 (0,71; 1,71) p=0,653	-	-
Przyczyny logistyczne	8	229	3,5	11	232	4,7	0,73 (0,29; 1,84) p=0,502	0,74 (0,30; 1,80) p=0,502	-	-
Zdarzenia niepożądane	8	229	3,5	7	232	3,0	1,16 (0,41; 3,26) p=0,773	1,16 (0,43; 3,14) p=0,773	-	-
Decyzja pacjenta	4	229	1,7	3	232	1,3	1,36 (0,30; 6,13) p=0,692	1,35 (0,31; 5,97) p=0,692	-	-
Inne	12	229	5,2	10	232	4,3	1,23 (0,52; 2,90) p=0,640	1,22 (0,54; 2,76) p=0,640	-	-

Punkt końcowy	periNIVO			neoCT			OR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N*	%	n	N	%				
Niezgłoszone	4	229	1,7	2	232	0,9	2,04 (0,37; 11,27) p=0,412	2,03 (0,37; 10,95) p=0,412	-	-
Długość opóźnienia operacji										
Opóźnienie ≤2 tyg.**	20	229	8,7	21	232	9,1	0,96 (0,51; 1,83) p=0,905	0,96 (0,54; 1,73) p=0,905	-	-
Opóźnienie >2 i ≤4 tyg.**	9	229	3,9	4	232	1,7	2,33 (0,71; 7,68) p=0,164	2,28 (0,71; 7,30) p=0,165	-	-
Opóźnienie >4 i ≤6 tyg.**	2	229	0,9	3	232	1,3	0,67 (0,11; 4,06) p=0,666	0,68 (0,11; 4,00) p=0,666	-	-
Opóźnienie >6 tyg.**	5	229	2,2	5	232	2,2	1,01 (0,29; 3,55) p=0,983	1,01 (0,30; 3,45) p=0,983	-	-
Typ operacji***,$										
Lobektomia	142	229	62,0	128	232	55,2	1,33 (0,91; 1,92) p=0,137	1,12 (0,96; 1,31) p=0,137	-	-
Bilobektomia	14	229	6,1	23	232	9,9	0,59 (0,30; 1,18) p=0,137	0,62 (0,33; 1,17) p=0,138	-	-
Resekcja klinowa	1	229	0,4	2	232	0,9	0,50 (0,05; 5,60) p=0,577	0,51 (0,05; 5,55) p=0,578	-	-
Segmentektomia	2	229	0,9	0	232	0,0	5,11 (0,24; 107,03) p=0,293	5,07 (0,24; 104,94) p=0,294	-	-
Pneumonektomia	16	229	7,0	24	232	10,3	0,65 (0,34; 1,26) p=0,203	0,68 (0,37; 1,24) p=0,204	-	-
Inne	3	229	1,3	1	232	0,4	3,07 (0,32; 29,70) p=0,333	3,04 (0,32; 29,00) p=0,334	-	-
Kompletność resekcji***										
R0 (brak pozostałości guza)	159	229	69,4	161	232	69,4	1,00 (0,67; 1,49) p=0,993	1,00 (0,89; 1,13) p=0,993	-	-
R1 (pozostałości guza w obrazie mikroskopowym)	17	229	7,4	11	232	4,7	1,61 (0,74; 3,52) p=0,232	1,57 (0,75; 3,27) p=0,233	-	-

Punkt końcowy	periNIVO			neoCT			OR (95% CI), p-value	RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNT (95% CI)
	n	N*	%	n	N	%				
R2 (pozostałości guza w obrazie makroskopowym)	2	229	0,9	6	232	2,6	0,33 (0,07; 1,66) p=0,180	0,34 (0,07; 1,66) p=0,181	-	-

*Status operacji nie został podany u dwóch pacjentów (0,9%);
**mianowniki oparto na pacjentach z opóźnioną ostateczną operacją;
***mianowniki oparto na pacjentach, którzy przeszli ostateczną operację;
[5]pacjenci mogli mieć co najmniej 1 rodzaj zabiegu chirurgicznego.

4.4.1.8 Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PRO)

Kolejnym eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu CheckMate 77T były punkty końcowe raportowane przez pacjentów, mające na celu oszacowanie czasu potrzebnego do ostatecznego pogorszenia objawów (ang. *time to definitive deterioration*, TTDD) wywołanych przez chorobę oraz jakości życia. PRO było oceniane godnie z kwestionariuszem oceny objawów NDRP (NSCLC-SAQ), FACT-L, EQ-5D-3L i PROMIS Physical Function Short-Form 8c.

Kwestionariusz *Non-Small-Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire* (NSCLC-SAQ) zawiera siedem pytań oceniających pięć objawów NDRP: kaszel, ból, duszność, zmęczenie i apetyt. Pacjenci odpowiadają na każde z siedmiu pytań za pomocą pięciopunktowej słownej skali ocen od „brak objawu" do „bardzo ciężki stopień nasilenia objawu" lub od „nigdy" do „zawsze" w zależności od tego jak pytanie zostało skonstruowane. Kwestionariusz NSCLC-SAQ przedstawiono w aneksie 8.12.3.

Skala FACT-L (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung*) składa się z 36 pytań oceniających jakość życia. Opracowano ją w latach 1987-1993, a po raz pierwszy opublikowano w 1995 r. FACT-L zaspokaja rosnącą potrzebę kwestionariuszy jakości życia związanych ze zdrowiem specyficznych dla danej choroby, które uwzględniają ogólne i wyjątkowe obawy pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płuc. Pytania oceniane są w 5-punktowej skali. Wśród ocenianych domen można wyróżnić: dobre samopoczucie fizyczne, dobre samopoczucie społeczne/rodzinne, dobre samopoczucie emocjonalne, dobre samopoczucie funkcjonalne oraz podskala raka płuca. Czas potrzebny na wypełnienie kwestionariusza to 10-15 min (FACIT 2025). Kopię kwestionariusza zamieszczono w aneksie 8.12.4.

Kwestionariusz EQ-5D-3L składa się z dwóch części: systemu opisowego EQ-5D i wizualnej skali analogowej EQ (EQ VAS). System opisowy obejmuje pięć wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja. Każdy wymiar ma 3 poziomy: brak problemów, pewne problemy i skrajne problemy. Pacjent jest proszony o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie pola obok najbardziej odpowiedniego stwierdzenia w każdym z pięciu wymiarów. Decyzja ta skutkuje jednocyfrową liczbą, która wyraża poziom wybrany dla danego wymiaru. Cyfry dla pięciu wymiarów można połączyć w 5-cyfrową liczbę opisującą stan zdrowia pacjenta. EQ VAS rejestruje samoocenę stanu zdrowia pacjenta na pionowej wizualnej skali analogowej, gdzie punkty końcowe są oznaczone jako "Najlepszy stan zdrowia, jaki możesz sobie wyobrazić" i "Najgorszy stan zdrowia, jaki możesz sobie wyobrazić". Skala VAS może być wykorzystywana jako ilościowa miara wyników zdrowotnych, która odzwierciedla własną ocenę pacjenta. Kopię kwestionariusza zamieszczono w 8.12.5.

Kwestionariusz *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) to kwestionariusz mierzący zgłaszane przez pacjenta możliwości niż faktyczne wykonywanie danej czynności fizycznych. Obejmuje to funkcjonowanie: kończyn górnych (zręczność), kończyn dolnych (chodzenie lub mobilność) i obszarów centralnych (szyja, plecy), a także czynności codziennego życia, takie jak załatwianie spraw. Pojedynczy wynik sprawności fizycznej uzyskuje się na podstawie krótkiego formularza. Każdy kwestionariusz oceny funkcjonowania fizycznego jest odpowiedni dla ogólnej populacji osób dorosłych i osób dorosłych z przewlekłymi schorzeniami. Formularze są uniwersalne, a nie specyficzne dla danej choroby. Każdy formularz ocenia bieżące funkcjonowanie, a nie funkcjonowanie w określonym czasie. PROMIS *Physical Function Short-Form 8c* składa się z 8 pytań obejmujących wiele aspektów sprawności fizycznej. Kopię kwestionariusza zamieszczono w 8.12.6.

W badaniu ChekMate 77T w trakcie oceny PRO za pomocą NSCLC-SAQ, pacjent maksymalnie mógł otrzymać 20 pkt, z czego wyższy wynik wskazywał na większe obciążenie objawami. Na początku leczenia, pacjenci byli oceniani jako mający niskie obciążenie objawami, o czym świadczy średni (±SD) całkowity wynik NSCLC-SAQ wynoszący 4,98±3,26 w grupie periNIVO i 5,07±3,34 w grupie neoCT. Odsetek pacjentów, którzy ukończyli ocenę wyników podczas leczenia wynosił ponad 90%, z wyjątkiem wizyt przed i po operacji. Zgodnie z całkowitą punktacją w NSCLC-SAQ, pacjenci w grupie periNIVO mieli dłuższy czas do ostatecznego pogorszenia objawów związanych z chorobą niż pacjenci w grupie neoCT, z medianą czasu wynoszącą 40,0 mies. (95%CI: 33,6; NR) w grupie periNIVO i medianą 31,1 mies. (95%CI: 25,0; NR) w grupie neoCT. Ryzyko pogorszenia objawów związanych z chorobą było o 34% niższe w grupie periNIVO w porównaniu do grupy neoCT (HR=0,66; 95%CI: 0,45; 0,98; p=b.d.) (Ryc. 16). Podobną zależność zaobserwowano przy ocenie jakości życia przy wykorzystaniu pozostałych kwestionariuszy (Tab. 26).

Ogółem wyniki linii bazowej wskazywały na dobrą jakość życia. Pacjenci utrzymywali swoją jakość życia podczas leczenia, z wyjątkiem wizyty pooperacyjnej. Średnia zmiana najmniejszych kwadratów od linii bazowej w okresie leczenia dla NSCLC-SAQ wyniosła 0,26 (95%CI: 0,06; 0,58) w ramieniu periNIVO i 0,33 (95%CI: 0,02; 0,65) w ramieniu neoCT i wahała się odpowiednio od 0,51 do 1,71 i od 0,76 do 1,43 (Spicer 2024).

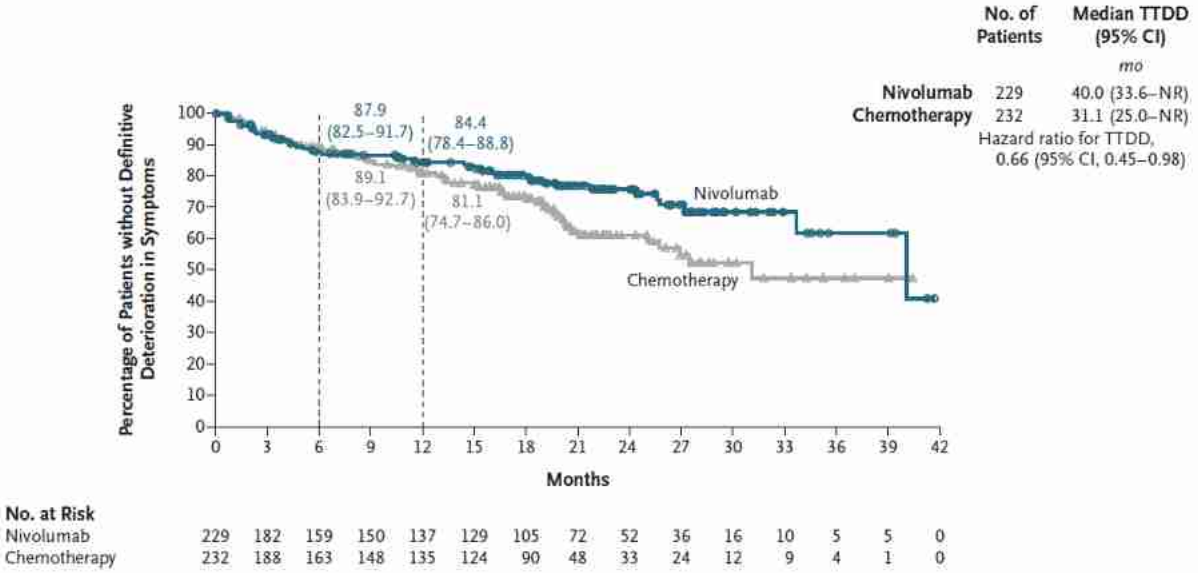
W badaniu CheckMate 77T leczenie neoadjuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią a następnie po resekcji adjuwantowym niwolumabem, nie miało negatywnego wpływu na jakość życia w okresie leczenia i zmniejszyło ryzyko ostatecznego pogorszenia w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią.

Tab. 26. Skuteczność leczenia perniNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: czas potrzebny do ostatecznego pogorszenia objawów (TTDD) (Cascone 2024, Spicer 2024).

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
NSCLC-SAQ		
Mediana TTDD* (95% CI), mies.	40,0 (33,6; NR)	31,1 (25,0; NR)
HR (95% CI)	0,66 (0,45; 0,98)	
FACT-L		
Mediana TTDD* (95% CI), mies.	32,7 (27,2; NR)	27,5 (20,2; NR)
HR (95% CI)	0,69 (0,49; 0,97)	
EQ-5D-3L Utility Index		
Mediana TTDD* (95% CI), mies.	31,3 (25,8; NR)	26,6 (10,9; NR)
HR (95% CI)	0,82 (0,60; 1,12)	
EQ-5D-3L VAS		
Mediana TTDD* (95% CI), mies.	NR (36,6; NR)	NR (22,8; NR)
HR (95% CI)	0,67 (0,47; 0,96)	

* TTDD oceniano podczas leczenia i w trakcie obserwacji

Ryc. 16. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT: TTDD (Cascone 2024).



4.4.2 Skuteczność leczenia okołooperacyjnego niwolumabem w porównaniu z pembrolizumabem

[redacted]

Dane dla komparatorów ekstrahowano wyłącznie dla podgrupy pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosiła ≥1%. Wyniki z badania komparatora przedstawiono w aneksie 8.13.

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

4.5 Analiza bezpieczeństwa

4.5.1 Bezpieczeństwo leczenia okołooperacyjnego niwolumabem w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią

Bezpieczeństwo niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNIVO) operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi ≥1%, oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego CheckMate 77T. Komparatorem w badaniu dla periNIVO była neoadjuwantowa chemioterapia a po resekcji placebo, rozumiane jako brak leczenia (neoCT). Bezpieczeństwo w badaniu CheckMate 77T stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.

Wyniki bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T zostały opisane w publikacji Cascone 2024 - główna publikacja badania ChekMate77T.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu CheckMate 77T została przedstawiona dla populacji określonej jako *as-treated*. Populacja ta obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę niwolumabu lub placebo (w grupie kontrolnej).

Bezpieczeństwo niwolumabu zostało ocenione na podstawie następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania,
- zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

4.5.1.1 Zdarzenia niepożądane

W Tab. 32 przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa leczenia pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w odniesieniu do jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane opisano na podstawie publikacji Cascone 2024 oraz dodatkowych informacji zaczerpniętych ze strony clinicaltrials.gov (wybrano AE, które wystąpiły z częstością ≥2%). W publikacji Cascone 2024 AE zostały przedstawione ogółem, a także w zależności od momentu leczenia w którym wystąpiły (w trakcie leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego).

Ogółem u 222 (97,4%) pacjentów z grupy periNIVO i 225 (97,8%) z grupy neoCT wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. W trakcie trwania leczenia neoadjuwantowego, u 216 (94,7%) pacjentów z grupy periNIVO i 221 (96,1%) pacjentów z grupy neoCT odnotowano

wystąpienie zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia. Z kolei w trakcie leczenia adjuwantowego zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia odnotowano u 124 (87,3%) pacjentów z grupy periNIVO i u 121 (79,6%) z grupy neoCT. Należy w tym przypadku zwrócić uwagę na mniejszą liczbę osób, które przyjęły leczenie adjuwantowe (142 pacjentów w grupie periNIVO i 152 w grupie neoCT). Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, występujących niezależnie od związku przyczynowego były: niedokrwistość (93 (40,8%) pacjentów z grupy periNIVO w porównaniu do 73 (31,7%) z grupy neoCT) i zaparcie (72 (31,6%) w grupie periNIVO w porównaniu do 65 (28,3%) w grupie neoCT). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 wystąpiły u 108 (47,4%) pacjentów otrzymujących periNIVO i 99 (43,0%) pacjentów otrzymujących neoCT. W trakcie leczenia neoadjuwantowego u 78 (34,2%) pacjentów z grupy periNIVO odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego ≥3 stopnia, a w grupie neoCT u 63 (27,4%). Z kolei w trakcie trwania leczenia adjuwantowego, zdarzenia niepożądanego ≥3 stopnia zaobserwowano u 28 (19,7%) pacjentów z grupy periNIVO i u 23 (15,1%) z grupy neoCT.

W badaniu CheckMate 77T odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych periNIVO a neoCT, w zakresie wystąpienia: niedokrwistości (RR=1,29; 95%CI: 1,01; 1,64; p=0,045), niedoczynności tarczycy (RR=7,06; 95%CI: 2,52; 19,81; p<0,001), zwiększonego stężenia aminotransferazy alaninowej (RR=2,02; 95%CI: 1,06; 3,83; p=0,032), zwiększonego stężenia kreatyniny we krwi (RR=2,09; 95%CI: 1,13; 3,85; p=0,018), zmniejszenia liczby neutrofilii (RR=1,71; 95%CI: 1,02; 2,89; p=0,042), zmniejszenia liczby białych krwinek (RR=2,93; 95%CI: 1,46; 5,86; p=0,002), zawrotów głowy (RR=2,27; 95%CI: 1,01; 5,11; p=0,048) i suchej skóry (RR=3,78; 95%CI: 1,27; 11,22; p=0,017).

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane - ogółem									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia	222	228	97,4	225	230	97,8	1,00 (0,97; 1,02) p=0,749	-	-
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3	108	228	47,4	99	230	43,0	1,10 (0,90; 1,35) p=0,353	-	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego									
Niedokrwistość	93	228	40,8	73	230	31,7	1,29 (1,01; 1,64) p=0,045	0,09 (0,00; 0,18) p=0,043	11,05 NNT (5,61; 354,36) NNT
Leukopenia	7	228	3,1	15	230	6,5	0,47 (0,20; 1,13) p=0,093	-	-
Neutropenia	23	228	10,1	22	230	9,6	1,05 (0,61; 1,84) p=0,851	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne									
Nadczynność tarczycy	12	228	5,3	5	230	2,2	2,42 (0,87; 6,76) p=0,092	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Niedoczynność tarczycy	28	228	12,3	4	230	1,7	7,06 (2,52; 19,81) p<0,001	0,11 (0,06; 0,15) p<0,001	9,49 NNT (6,61; 16,78) NNT
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe									
Ból brzucha	12	228	5,3	15	230	6,5	0,81 (0,39; 1,69) p=0,568	-	-
Ból brzucha górny	4	228	1,8	12	230	5,2	0,34 (0,11; 1,03) p=0,056	-	-
Zaparcie	72	228	31,6	65	230	28,3	1,12 (0,84; 1,48) p=0,439	-	-
Biegunka	37	228	16,2	36	230	15,7	1,04 (0,68; 1,58) p=0,866	-	-
Choroba refluksowa przełyku	9	228	3,9	12	230	5,2	0,76 (0,33; 1,76) p=0,517	-	-
Nudności	67	228	29,4	78	230	33,9	0,87 (0,66; 1,14) p=0,299	-	-
Wymioty	26	228	11,4	26	230	11,4	1,01 (0,60; 1,68) p=0,973	-	-
Zaburzenia ogólne									
Astenia	24	228	10,5	25	230	10,9	0,97 (0,57; 1,64) p=0,905	-	-
Ból w klatce piersiowej	11	228	4,8	12	230	5,2	0,92 (0,42; 2,05) p=0,847	-	-
Zmęczenie	67	228	29,4	58	230	25,2	1,17 (0,86; 1,57) p=0,318	-	-
Złe samopoczucie	14	228	6,1	16	230	7,0	0,88 (0,44; 1,77) p=0,724	-	-
Ból klatki piersiowej niezwiązany z sercem	7	228	3,1	13	230	5,7	0,54 (0,22; 1,34) p=0,184	-	-
Obrzęk obwodowy	16	228	7,0	9	230	3,9	1,79 (0,81; 3,97) p=0,150	-	-
Ból	16	228	7,0	10	230	4,3	1,61 (0,75; 3,48) p=0,222	-	-
Gorączka	25	228	11,0	15	230	6,5	1,68 (0,91; 3,10) p=0,097	-	-
Zakażenia i infekcje									

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
COVID-19	28	228	12,3	22	230	9,6	1,28 (0,76; 2,18) p=0,353	-	-
Zapalenie płuc	15	228	6,6	11	230	4,8	1,38 (0,65; 2,93) p=0,408	-	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5	228	2,2	14	230	6,1	0,36 (0,13; 0,98) p=0,046	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania zabiegowe									
Ból w miejscu nacięcia	12	228	5,3	14	230	6,1	0,86 (0,41; 1,83) p=0,704	-	-
Ból proceduralny	12	228	5,3	6	230	2,6	2,02 (0,77; 5,28) p=0,153	-	-
Badania									
Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej	26	228	11,4	13	230	5,7	2,02 (1,06; 3,83) p=0,032	0,06 (0,01; 0,11) p=0,027	17,39 NNT (9,22; 151,70) NNT
Zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej	15	228	6,6	14	230	6,1	1,08 (0,53; 2,19) p=0,829	-	-
Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi	15	228	6,6	7	230	3,0	2,16 (0,90; 5,20) p=0,085	-	-
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	29	228	12,7	14	230	6,1	2,09 (1,13; 3,85) p=0,018	0,07 (0,01; 0,12) p=0,014	15,08 NNT (8,37; 75,93) NNT
Zmniejszenie liczby neutrofilii	34	228	14,9	20	230	8,7	1,71 (1,02; 2,89) p=0,042	0,06 (0,00; 0,12) p=0,038	16,09 NNT (8,26; 302,07) NNT
Zmniejszenie liczby płytek krwi	20	228	8,8	17	230	7,4	1,19 (0,64; 2,21) p=0,588	-	-
Spadek masy ciała	15	228	6,6	18	230	7,8	0,84 (0,43; 1,63) p=0,606	-	-
Zmniejszenie liczby białych krwinek	29	228	12,7	10	230	4,3	2,93 (1,46; 5,86) p=0,002	0,08 (0,03; 0,13) p=0,001	11,95 NNT (7,44; 30,24) NNT
Zaburzenia metabolimzu i odżywiania									
Zmniejszony apetyt	45	228	19,7	46	230	20,0	0,99 (0,68; 1,43) p=0,944	-	-
Hiperglikemia	22	228	9,6	12	230	5,2	1,85 (0,94; 3,65) p=0,076	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Hipokaliemia	12	228	5,3	19	230	8,3	0,64 (0,32; 1,28) p=0,206	-	-
Hiponatremia	16	228	7,0	8	230	3,5	2,02 (0,88; 4,62) p=0,097	-	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej									
Ból stawów	45	228	19,7	42	230	18,3	1,08 (0,74; 1,58) p=0,687	-	-
Ból pleców	20	228	8,8	18	230	7,8	1,12 (0,61; 2,06) p=0,714	-	-
Ból mięśni	18	228	7,9	25	230	10,9	0,73 (0,41; 1,29) p=0,278	-	-
Ból kończyn	9	228	3,9	14	230	6,1	0,65 (0,29; 1,47) p=0,299	-	-
Zaburzenia układu nerwowego									
Zawroty głowy	18	228	7,9	8	230	3,5	2,27 (1,01; 5,11) p=0,048	0,04 (0,00; 0,09) p=0,041	22,64 NNT (11,57; 525,08) NNT
Zaburzenia smaku	9	228	3,9	14	230	6,1	0,65 (0,29; 1,47) p=0,299	-	-
Ból głowy	19	228	8,3	18	230	7,8	1,06 (0,57; 1,98) p=0,842	-	-
Neuropatia obwodowa	25	228	11,0	25	230	10,9	1,01 (0,60; 1,70) p=0,974	-	-
Neuropatia obwodowa typu czuciowego	30	228	13,2	23	230	10,0	1,32 (0,79; 2,19) p=0,293	-	-
Zaburzenia psychiczne									
Bezsenność	16	228	7,0	18	230	7,8	0,90 (0,47; 1,71) p=0,742	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Kaszel	51	228	22,4	48	230	20,9	1,07 (0,76; 1,52) p=0,697	-	-
Duszność	39	228	17,1	36	230	15,7	1,09 (0,72; 1,65) p=0,675	-	-
Czkawka	19	228	8,3	11	230	4,8	1,74 (0,85; 3,58) p=0,130	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
Łysienie	59	228	25,9	64	230	27,8	0,93 (0,69; 1,26) p=0,638	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Sucha skóra	15	228	6,6	4	230	1,7	3,78 (1,27; 11,22) p=0,017	0,05 (0,01; 0,08) p=0,009	20,66 NNT (11,80; 82,97) NNT
Swędzenie	32	228	14,0	16	230	7,0	2,02 (1,14; 3,57) p=0,016	-	-
Wysypka	26	228	11,4	27	230	11,7	0,97 (0,59; 1,61) p=0,911	-	-
Wysypka grudkowo-plamista	13	228	5,7	5	230	2,2	2,62 (0,95; 7,24) p=0,063	-	-
Zaburzenia naczyniowe									
Nadciśnienie	12	228	5,3	6	230	2,6	2,02 (0,77; 5,28) p=0,153	-	-
Zdarzenia niepożądane - leczenie neoadjuwantowe									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia	216	228	94,7	221	230	96,1	0,99 (0,95; 1,03) p=0,490	-	-
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3	78	228	34,2	63	230	27,4	1,25 (0,95; 1,65) p=0,116	-	-
Zdarzenia niepożądane - leczenie adjuwantowe									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia	124	142	87,3	121	152	79,6	1,10 (0,99; 1,21) p=0,075	-	-
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3	28	142	19,7	23	152	15,1	1,30 (0,79; 2,15) p=0,301	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)									

4.5.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

W publikacji Cascone 2024 przedstawiono częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów z NDRP leczonych periNIVO, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Częstotliwość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa w grupie periNIVO. Ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u 96 (42,1%) pacjentów z grupy periNIVO i u 71 (30,9%) pacjentów z grupy neoCT. Z kolei ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 odnotowano u 65 (28,5%) pacjentów z grupy periNIVO i 46 (20,0%) pacjentów z grupy neoCT.

W odniesieniu do momentu leczenia w którym wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, w trakcie leczenia neoadjuwantowego odnotowano ich 48 (21,2%) w grupie periNIVO i 34 (14,8%) w grupie neoCT. Ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 wystąpiły odpowiednio u 33 (14,5%) pacjentów z grupy periNIVO i 19 (8,3%) z grupy neoCT. Z kolei w odniesieniu do leczenia adjuwantowego, ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia zaobserwowano u 31 (21,8%) pacjentów z grupy periNIVO i 23 (15,1%) z grupy neoCT,

a ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 odnotowano u 19 (13,4%) pacjentów z grupy periNIVO i 14 (9,2%) z grupy neoCT.

Na stronie clinicaltrials.gov przedstawiono wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane niezależnie od ich stopnia nasilenia. W analizie klinicznej przedstawiono te, które wystąpiły z częstością ≥2%. Ciężkie zdarzenia niepożądane bez uwzględnienia ich stopnia nasilenia, które wystąpiły w badaniu CheckMate 77T z częstotliwością ≥2% przedstawiono w Tab. 33.

W badaniu CheckMate 77T odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą pacjentów leczonych periNIVO a neoCT, w zakresie wystąpienia: jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia (RR=1,36; 95%CI: 1,07; 1,74; p=0,013), jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 (RR=1,43; 95%CI: 1,02; 1,98; p=0,035) i w trakcie leczenia neoadjuwantowego - jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia (RR=1,75; 95%CI: 1,03; 2,99; p=0,040).

Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ciężkie zdarzenia niepożądane - ogółem									
Jakiekolwiek ciężkie AE dowolnego stopnia	96	228	42,1	71	230	30,9	1,36 (1,07; 1,74) p=0,013	0,11 (0,02; 0,20) p=0,012	8,90 NNT (5,00; 40,37) NNT
Jakiekolwiek ciężkie AE stopnia ≥3	65	228	28,5	46	230	20,0	1,43 (1,02; 1,98) p=0,035	0,09 (0,01; 0,16) p=0,033	11,75 NNT (6,13; 144,01) NNT
Infekcje i zakażenia									
Zapalenie płuc	9	228	3,9	10	230	4,3	0,91 (0,38; 2,19) p=0,830	-	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
Progresja nowotworu złośliwego	3	228	1,3	6	230	2,6	0,50 (0,13; 1,99) p=0,329	-	-
Zaburzenia nerek i układu moczowego									
Ostre uszkodzenie nerek	5	228	2,2	1	230	0,4	5,04 (0,59; 42,84) p=0,138	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Krwioplucie	5	228	2,2	3	230	1,3	1,68 (0,41; 6,95) p=0,473	-	-
Zapalenie płuc	5	228	2,2	4	230	1,7	1,26 (0,34; 4,64) p=0,727	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane - leczenie neoadjuwantowe									
Jakiekolwiek ciężkie AE dowolnego stopnia	48	228	21,1	34	230	14,8	1,42 (0,96; 2,12) p=0,083	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiekolwiek ciężkie AE stopnia ≥3	33	228	14,5	19	230	8,3	1,75 (1,03; 2,99) p=0,040	0,06 (0,00; 0,12) p=0,035	16,10 NNT (8,33; 236,08) NNT
Ciężkie zdarzenia niepożądane - leczenie adjuwantowe									
Jakiekolwiek ciężkie AE dowolnego stopnia	31	142	21,8	23	152	15,1	1,44 (0,89; 2,35) p=0,141	-	-
Jakiekolwiek ciężkie AE stopnia ≥3	19	142	13,4	14	152	9,2	1,45 (0,76; 2,79) p=0,261	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)									

4.5.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W Tab. 34 przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia częściej występowały w grupie pacjentów, którzy przyjmowali periNIVO (56 (24,6%) pacjentów w grupie periNIVO vs 25 (10,9%) w grupie neoCT). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 wystąpiły u 32 (14,0%) pacjentów z grupy periNIVO i 14 (6,1%) z grupy neoCT.

W odniesieniu do momentu leczenia, w trakcie leczenia neoadjuwantowego u 30 (13,2%) pacjentów z grupy periNIVO odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, a w grupie neoCT - 16 (7,0%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 wystąpiły u 20 (8,8%) pacjentów z grupy periNIVO i 10 (4,3%) z grupy neoCT.

W trakcie leczenia adjuwantowego u 20 (14,1%) pacjentów z grupy periNIVO i u 7 (4,6%) pacjentów z grupy neoCT zaobserwowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. Z kolei w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3, wystąpiły one u 7 (4,9%) pacjentów z grupy periNIVO i 1 (0,7%) z grupy neoCT.

Leczenie periNIVO wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia ogółem: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,26; 95%CI: 1,46; 3,49; p<0,001) i jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,31; 95%CI: 1,26; 4,20; p=0,006).

Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - ogółem									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia prowadzące do przerwania leczenia	56	228	24,6	25	230	10,9	2,26 (1,46; 3,49) p<0,001	0,14 (0,07; 0,21) p<0,001	7,30 NNT (4,86; 14,69) NNT

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 prowadzące do przerwania leczenia	32	228	14,0	14	230	6,1	2,31 (1,26; 4,20) p=0,006	0,08 (0,02; 0,13) p=0,004	12,58 NNT (7,45; 40,29) NNT
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - leczenie neoadjuwantowe									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia prowadzące do przerwania leczenia	30	228	13,2	16	230	7,0	1,89 (1,06; 3,37) p=0,031	0,06 (0,01; 0,12) p=0,027	16,13 NNT (8,56; 139,21) NNT
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 prowadzące do przerwania leczenia	20	228	8,8	10	230	4,3	2,02 (0,97; 4,21) p=0,062	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - leczenie adjuwantowe									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia prowadzące do przerwania leczenia	20	142	14,1	7	152	4,6	3,06 (1,33; 7,01) p=0,008	0,09 (0,03; 0,16) p=0,005	10,55 NNT (6,21; 34,99) NNT
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 prowadzące do przerwania leczenia	7	142	4,9	1	152	0,7	7,49 (0,93; 60,15) p=0,058	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)									

4.5.1.4 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W Tab. 35 przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zostały uznane za związane z leczeniem. W badaniu CheckMate 77T większość uczestników doświadczyła wystąpienia przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia związanego ze stosowanym leczeniem (89,0% w grupie periNIVO vs 87,0% w grupie neoCT). W trakcie trwania leczenia neoadjuwantowego zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 197 (86,4%) pacjentów z grupy periNIVO i 195 (84,8%) z grupy neoCT. Z kolei w trakcie leczenia adjuwantowego zaobserwowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem u 71 (50,0%) pacjentów z grupy periNIVO i 45 (29,6%) z grupy neoCT.

Ponadto w badaniu CheckMate 77T odnotowywano następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: jakiekolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia (dowolnego stopnia i stopnia ≥3) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (dowolnego stopnia i stopnia ≥3).

Ogółem wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą periNIVO a grupą neoCT w zakresie wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia związanego z leczeniem i prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,61; 95%CI: 1,54; 4,43; p<0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 związanego z leczeniem i prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,29; 95%CI: 1,16; 4,55; p=0,018), jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego

dowolnego stopnia związanego z leczeniem (RR=2,02; 95%CI: 1,25; 3,25; p=0,004), jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 związanego z leczeniem (RR=2,41; 95%CI: 1,29; 4,48; p=0,006) i zmniejszonej liczby neutrofilii (RR=1,77; 95%CI: 1,05; 2,96; p=0,032).

W odniesieniu do leczenia neoadjuwantowego, wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą periNIVO a grupą neoCT w zakresie wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia związanego z leczeniem i prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,19; 95%CI: 1,13; 4,22; p=0,020), jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 związanego z leczeniem (RR=2,11; 95%CI: 1,05; 4,23; p=0,035). Z kolei w leczeniu adjuwantowym wśród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupą periNIVO a grupą neoCT w zakresie wystąpienia: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia związanego ze stosowanym leczeniem (RR=1,69; 95%CI: 1,26; 2,27; p=0,001), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 związanego z leczeniem (RR=3,21; 95%CI: 1,06; 9,73; p=0,039), jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia związanego z leczeniem i prowadzącego do przerwania leczenia (RR=3,75; 95%CI: 1,26; 11,11; p=0,017) i jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego dowolnego stopnia związanego z leczeniem (RR=5,35; 95%CI: 1,19; 24,01; p=0,028).

Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - ogółem									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia	203	228	89,0	200	230	87,0	1,02 (0,96; 1,10) p=0,494	-	-
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3	74	228	32,5	58	230	25,2	1,29 (0,96; 1,72) p=0,089	-	-
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia prowadzące do przerwania leczenia	44	228	19,3	17	230	7,4	2,61 (1,54; 4,43) p<0,001	0,12 (0,06; 0,18) p<0,001	8,40 NNT (5,54; 17,33) NNT
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 prowadzące do przerwania leczenia	25	228	11,0	11	230	4,8	2,29 (1,16; 4,55) p=0,018	0,06 (0,01; 0,11) p=0,013	16,18 NNT (9,02; 78,27) NNT
Jakiekolwiek ciężkie AE dowolnego stopnia	44	228	19,3	22	230	9,6	2,02 (1,25; 3,25) p=0,004	0,10 (0,03; 0,16) p=0,003	10,27 NNT (6,21; 29,81) NNT
Jakiekolwiek ciężkie AE stopnia ≥3	31	228	13,6	13	230	5,7	2,41 (1,29; 4,48) p=0,006	0,08 (0,03; 0,13) p=0,004	12,59 NNT (7,52; 38,66) NNT
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem									
Niedokrwistość	57	228	25,0	51	230	22,2	1,13 (0,81; 1,57) p=0,477	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Niedokrwistość stopnia ≥3	8	228	3,5	8	230	3,5	1,01 (0,39; 2,64) p=0,986	-	-
Nudności	53	228	23,2	65	230	28,3	0,82 (0,60; 1,12) p=0,221	-	-
Nudności stopnia ≥3	2	228	0,9	3	230	1,3	0,67 (0,11; 3,99) p=0,662	-	-
Łysienie	52	228	22,8	53	230	23,0	0,99 (0,71; 1,38) p=0,952	-	-
Łysienie stopnia ≥3	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zaparcie	51	228	22,4	39	230	17,0	1,32 (0,91; 1,92) p=0,147	-	-
Zaparcie stopnia ≥3	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Zmęczenie	47	228	20,6	44	230	19,1	1,08 (0,75; 1,56) p=0,691	-	-
Zmęczenie stopnia ≥3	5	228	2,2	2	230	0,9	2,52 (0,49; 12,87) p=0,266	-	-
Zmniejszona liczba neutrofilii	35	228	15,4	20	230	8,7	1,77 (1,05; 2,96) p=0,032	0,07 (0,01; 0,13) p=0,028	15,03 NNT (7,95; 137,74) NNT
Zmniejszona liczba neutrofilii stopnia ≥3	23	228	10,1	15	230	6,5	1,55 (0,83; 2,89) p=0,171	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - leczenie neoadjuwantowe									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia	197	228	86,4	195	230	84,8	1,02 (0,95; 1,10) p=0,621	-	-
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3	62	228	27,2	52	230	22,6	1,20 (0,87; 1,66) p=0,258	-	-
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia prowadzące do przerwania leczenia	26	228	11,4	12	230	5,2	2,19 (1,13; 4,22) p=0,020	0,06 (0,01; 0,11) p=0,016	16,17 NNT (8,92; 86,36) NNT
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 prowadzące do przerwania leczenia	17	228	7,5	9	230	3,9	1,91 (0,87; 4,19) p=0,108	-	-
Jakiekolwiek ciężkie AE dowolnego stopnia	32	228	14,0	19	230	8,3	1,70 (0,99; 2,91) p=0,053	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiekolwiek ciężkie AE stopnia ≥3	23	228	10,1	11	230	4,8	2,11 (1,05; 4,23) p=0,035	0,05 (0,01; 0,10) p=0,030	18,85 NNT (9,91; 191,97) NNT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - leczenie adjuwantowe									
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia	71	142	50,0	45	152	29,6	1,69 (1,26; 2,27) p=0,001	0,20 (0,09; 0,31) p<0,001	4,90 NNT (3,19; 10,61) NNT
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3	12	142	8,5	4	152	2,6	3,21 (1,06; 9,73) p=0,039	0,06 (0,01; 0,11) p=0,029	17,18 NNT (9,05; 171,22) NNT
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia prowadzące do przerwania leczenia	14	142	9,9	4	152	2,6	3,75 (1,26; 11,11) p=0,017	0,07 (0,02; 0,13) p=0,010	13,84 NNT (7,84; 58,71) NNT
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 prowadzące do przerwania leczenia	6	142	4,2	0	152	0,0	13,91 (0,79; 244,69) p=0,072	-	-
Jakiekolwiek ciężkie AE dowolnego stopnia	10	142	7,0	2	152	1,3	5,35 (1,19; 24,01) p=0,028	0,06 (0,01; 0,10) p=0,014	17,46 NNT (9,70; 87,35) NNT
Jakiekolwiek ciężkie AE stopnia ≥3	5	142	3,5	1	152	0,7	5,35 (0,63; 45,26) p=0,124	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)									

4.5.1.5 Zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją

W Tab. 36 przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją, które wystąpiły w badaniu CheckMate 77T z częstością ≥5%. Ogólnie zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją wystąpiły u 73 (41,0%) pacjentów z grupy periNIVO i u 69 (38,8%) z grupy neoCT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 wystąpiły u takiej samej liczby pacjentów w grupie badanej i w grupie kontrolne (odpowiednio 21 (11,8%) pacjentów grupie periNIVO i w grupie neoCT). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z przeprowadzoną operacją był ból w miejscu nacięcie (11 (6,2%) pacjentów w grupie periNIVO vs. 12 (6,7%) pacjentów w grupie neoCT).

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją, które wystąpiły z częstością ≥5%.

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiekolwiek AE dowolnego stopnia	73	178	41,0	69	178	38,8	1,06 (0,82; 1,37) p=0,665	-	-
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3	21	178	11,8	21	178	11,8	1,00 (0,57; 1,76) p=1,000	-	-
Ból w miejscu nacięcia	11	178	6,2	12	178	6,7	0,92 (0,42; 2,02) p=0,829	-	-
Ból w miejscu nacięcia stopnia ≥3	2	178	1,1	2	178	1,1	1,00 (0,14; 7,02) p=1,000	-	-
Ból proceduralny	10	178	5,6	3	178	1,7	3,33 (0,93; 11,91) p=0,064	-	-
Ból proceduralny stopnia ≥3	1	178	0,6	0	178	0,0	3,00 (0,12; 73,15) p=0,500	-	-
Duszność	9	178	5,1	11	178	6,2	0,82 (0,35; 1,93) p=0,646	-	-
Duszność stopnia ≥3	2	178	1,1	0	178	0,0	5,00 (0,24; 103,42) p=0,298	-	-
Niedokrwistość	9	178	5,1	5	178	2,8	1,80 (0,62; 5,27) p=0,283	-	-
Niedokrwistość stopnia ≥3	4	178	2,2	1	178	0,6	4,00 (0,45; 35,44) p=0,213	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)									

4.5.1.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania

W trakcie trwania badania CheckMate 77T odnotowywano również zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania. Wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do opóźnienia operacji można wyróżnić na przykład: astenię, zakażenie COVID-19, ostrą niewydolność oddechową, skurcz oskrzeli, zespół Guillaina- Barrégo, czy nadczynność tarczycy. Z kolei wśród zdarzeń niepożądanych prowadzących do odwołania operacji można wyróżnić m.in. ostry zespół wieńcowy, krwioplucie czy migotanie przedsionków. Żadne ze zdarzeń przedstawionych w Tab. 37 nie wystąpiło z częstością większą niż 0,4%.

Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania.

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji									
Astenia	1	228	0,4	1	230	0,4	1,01 (0,06; 16,03) p=0,995	-	-
Astenia stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
COVID-19	1	228	0,4	1	230	0,4	1,01 (0,06; 16,03) p=0,995	-	-
COVID-19 stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Ostra niewydolność oddechowa	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Ostra niewydolność oddechowa stopnia ≥3	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497		
Skurcz oskrzeli	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Skurcz oskrzeli stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zespół Guillaina-Barrégo	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zespół Guillaina-Barrégo stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zapalenie płuc z nadwrażliwości	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zapalenie płuc z nadwrażliwości stopnia ≥3	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497		
Nadczynność tarczycy	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Nadczynność tarczycy stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zatorowość obwodowa	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zatorowość obwodowa stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zmęczenie	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Zmęczenie stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Niedokrwienie jelit	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Niedokrwienie jelit stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zatorowość płucna	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Zatorowość płucna stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do odwołania operacji									
Ostry zespół wieńcowy	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Ostry zespół wieńcowy stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Incydent naczyniowo-mózgowy	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Incydent naczyniowo-mózgowy stopnia ≥3	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zapalenie okrężnicy	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zapalenie okrężnicy stopnia ≥3	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Krwioplucie	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Krwioplucie stopnia ≥3	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zapalenie mięśnia sercowego	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zapalenie mięśnia sercowego stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zapalenie płuc	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Zapalenie płuc stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Migotanie przedsionków	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Migotanie przedsionków stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Przewlekła niewydolność oddechowa	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Przewlekła niewydolność oddechowa stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Choroba wieńcowa	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Choroba wieńcowa stopnia ≥3	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Dysfunkcja lewej komory serca	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Dysfunkcja lewej komory serca stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-

4.5.1.7 Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

W Tab. 38 zestawiono zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym wraz z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podzielono na nieendokrynne i endokrynne.

W przypadku zdarzeń nieendokrynnych, leczenie periNIVO wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzkiem wystąpienia: zapalenia płuc (RR=4,04; 95%CI: 1,15; 14,11; p=0,029) i wysypki (RR=5,55; 95%CI: 1,24; 24,75) p=0,025). Z kolei w odniesieniu do zdarzeń endokrynnych, leczenie periNIVO wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzkiem wystąpienia niedoczynności tarczycy/zapalenia tarczycy (RR=6,30; 95%CI: 2,23; 17,83; p=0,001).

Wśród zdarzeń o stopniu ≥3 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów leczonych periNIVO a grupą neoCT.

Tab. 38. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym.

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Nieendokrynne									
Zapalenie płuc	12	228	5,3	3	230	1,3	4,04 (1,15; 14,11) p=0,029	0,04 (0,01; 0,07) p=0,017	25,26 NNT (13,88; 140,74) NNT
Zapalenie płuc stopnia ≥3	5	228	2,2	2	230	0,9	2,52 (0,49; 12,87) p=0,266	-	-
Wysypka	11	228	4,8	2	230	0,9	5,55 (1,24; 24,75) p=0,025	0,04 (0,01;	25,28 NNT (14,32;

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
								0,07) p=0,010	108,02) NNT
Wysypka stopnia ≥3	2	228	0,9	0	230	0,0	5,04 (0,24; 104,49) p=0,295	-	-
Zapalenie nerek/zaburzenia czynności nerek	7	228	3,1	0	230	0,0	15,13 (0,87; 263,40) p=0,062	-	-
Zapalenie nerek/zaburzenia czynności nerek stopnia ≥3	3	228	1,3	0	230	0,0	7,06 (0,37; 135,94) p=0,195	-	-
Biegunka/zapalenie jelita grubego	5	228	2,2	2	230	0,9	2,52 (0,49; 12,87) p=0,266	-	-
Biegunka/zapalenie jelita grubego stopnia ≥3	2	228	0,9	0	230	0,0	5,04 (0,24; 104,49) p=0,295	-	-
Nadwrażliwość	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Nadwrażliwość stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zapalenie wątroby	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-
Zapalenie wątroby stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Endokrynne									
Niedoczynność tarczycy/zapalenie tarczycy	25	228	11,0	4	230	1,7	6,30 (2,23; 17,83) p=0,001	0,09 (0,05; 0,14) p<0,001	10,84 NNT (7,34; 20,69) NNT
Niedoczynność tarczycy/zapalenie tarczycy stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Nadczynność tarczycy	11	228	4,8	5	230	2,2	2,22 (0,78; 6,29) p=0,133	-	-
Nadczynność tarczycy stopnia ≥3	1	228	0,4	0	230	0,0	3,03 (0,12; 73,90) p=0,497	-	-
Niewydolność nadnerczy	4	228	1,8	0	230	0,0	9,08 (0,49; 167,67) p=0,138	-	-
Niewydolność nadnerczy stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-
Zapalenie przełyku	2	228	0,9	1	230	0,4	2,02 (0,18; 22,10) p=0,565	-	-
Zapalenie przełyku stopnia ≥3	0	228	0,0	1	230	0,4	0,34 (0,01; 8,21) p=0,504	-	-

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Cukrzyca	2	228	0,9	0	230	0,0	5,04 (0,24; 104,49) p=0,295	-	-
Cukrzyca stopnia ≥3	0	228	0,0	0	230	0,0	-	-	-

4.5.1.8 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W badaniu CheckMate 77T zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 40 (17,5%) pacjentów otrzymujących periNIVO i 48 (20,7%) pacjentów otrzymujących neoCT. Autorzy publikacji Cascone 2024 podali, że dwa spośród odnotowanych zgonów w grupie periNIVO były związane z podanym leczeniem. Zgony te były spowodowane: zapaleniem płuc stopnia 5 (przy czym stopień 5 oznacza, że zdarzenie doprowadziło do zgonu ≤24 godziny po wystąpieniu choroby) i zapaleniem płuc stopnia 4. Oba zdarzenia wystąpiły po leczeniu neoadiuwantowym i u żadnego z pacjentów nie przeprowadzono operacji z zamiarem wyleczenia (Tab. 39).

Tab. 39. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Zdarzenie niepożądane	periNIVO			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
Zgon z dowolnej przyczyny	40	229	17,5	48	232	20,7	0,84 (0,58; 1,23) p=0,380	-	-
Zgon związany ze stosowanym leczeniem	2	228	0,9	0	230	0,0	5,04 (0,24; 104,49) p=0,295	-	-

4.5.2 Bezpieczeństwo leczenia okołooperacyjnego niwolumabem w porównaniu z pembrolizumabem

W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki w zakresie bezpieczeństwa dotyczące porównania pośredniego niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe z pembrolizumabem.

Dane w zakresie bezpieczeństwa dla obu interwencji obejmowały populację *as-treated*. Brak jest dostępnych danych dla subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%, zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla wnioskowanej interwencji. W związku z tym, analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerszej populacji chorych. Wyniki z badania dla komparatora (periPEM) przedstawiono w aneksie 8.13.5.

Do ocenianych punktów końcowych w analizie pośredniej w zakresie bezpieczeństwa należały: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia związane z leczeniem i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu związane z leczeniem.

W celu przeprowadzenia pośredniego porównania bezpieczeństwa analizowanej interwencji z komparatorem w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wykorzystano dane z publikacji, w których mediany czasu obserwacji pomiędzy analizowanymi badaniami były do siebie jak najbardziej zbliżone (Cascone 2024, mediana czasu obserwacji: 25,4 mies. i Wakelee 2023, mediana czasu obserwacji: 25,2 mies.).

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie okołooperacyjnie niwolumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem w zakresie analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 40 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa periNIVO z periPEM.

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie, RR (95% CI)		Porównanie pośrednie, RR (95% CI)
	periNIVO vs neoCT	periPEM vs neoCT	periNIVO vs periPEM
Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 związane z leczeniem	Częstość: 32,5% vs 25,2% 1,29 (0,96; 1,72)	Częstość: 44,9% vs 37,3% 1,20 (1,02; 1,42)	1,08 (0,77; 1,50)
Ciężkie AE związane z leczeniem	Częstość: 19,3% vs 9,6% 2,02 (1,25; 3,25)	Częstość: 17,7% vs 14,3% 1,24 (0,90; 1,71)	1,63 (0,92; 2,90)
AE związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania	Częstość: 19,3% vs 7,4% 2,61 (1,54; 4,43)	Częstość: 12,6% vs 5,3% 2,40 (1,47; 3,92) p<0,001	1,09 (0,53; 2,24)
AE związane z leczeniem i prowadzące do zgonu	Częstość: 0,9% vs 0,0% 5,04 (0,24; 104,49)	Częstość: 1,0% vs 0,8% 1,34 (0,30; 5,96)	3,76 (0,13; 111,11)

4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

Do dnia 22.07.2025 na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych opublikowano dodatkową informację na temat bezpieczeństwa stosowania niwolumbau. W trakcie obserwacji pacjentów, którym podawano niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez), odnotowano występowanie dodatkowego działania niepożądanego, jakim jest celiakia. Celiakia występowała rzadko (nie częściej niż u 1 osoby na 1 000). W odniesieniu do niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub z kabozantynibem, częstość występowania celiakii jest nieznana (URPL 2024).

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (dostęp 22.07.2025 r.).

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia dotyczące podejrzewanych działań niepożądanych u osób stosujących niwolumab, odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2025), prowadzonej przez EMA.

Najczęściej zgłaszano choroby nowotworowe oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Tab. 41. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab (Opdivo®) (EudraVigilance 2025).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	1 964	128	2 092
Zaburzenia serca	1 962	179	2 141
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	25	2	27
Zaburzenia ucha i błędnika	144	35	179
Zaburzenia endokrynologiczne	6 315	226	6 541
Zaburzenia oka	837	131	968
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6 704	732	7 436
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	6 818	2 302	9 120
Zaburzenia wątroby	4 338	182	4 520
Zaburzenia układu immunologicznego	970	51	1 021
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 231	402	3 633
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	4 156	1 303	5 459
Nieprawidłowe wyniki badań	3 357	557	3 914

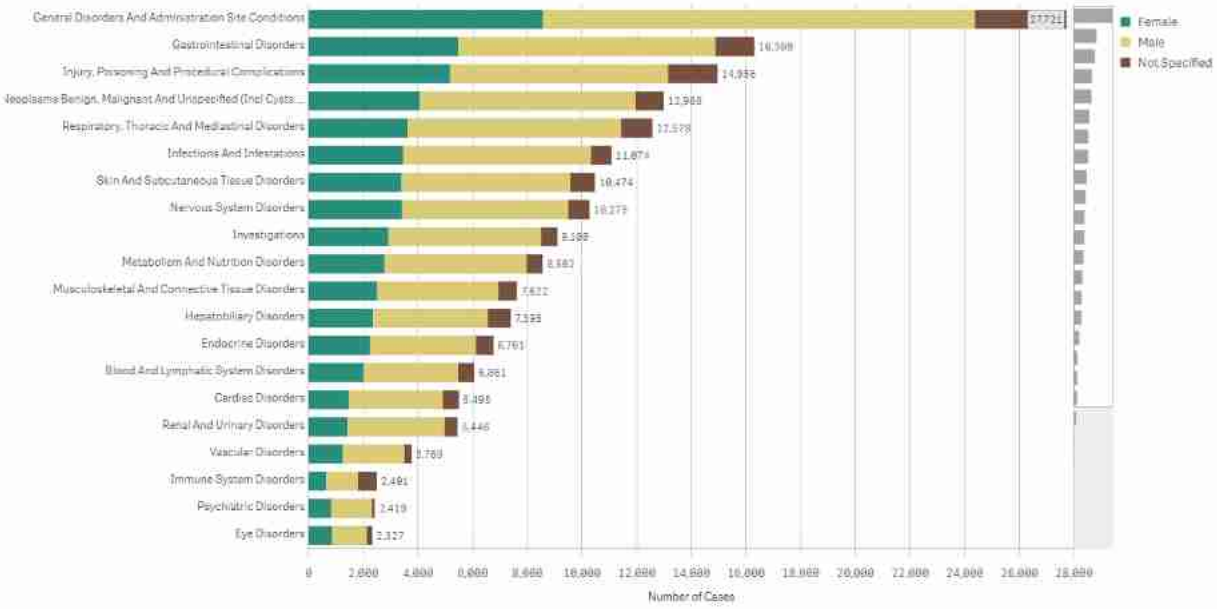
Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 274	309	3 583
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 897	416	3 313
Choroby nowotworowe	8 224	1 201	9 425
Zaburzenia układu nerwowego	3 299	554	3 853
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	16	0	16
Problemy związane z produktem	25	11	36
Zaburzenia psychiczne	484	132	616
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 991	173	2 164
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	80	22	102
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	7 011	575	7 586
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5 266	503	5 769
Okoliczności społeczne	24	14	38
Procedury chirurgiczne i medyczne	307	101	408
Zaburzenia naczyniowe	929	157	1 086
Łącznie	**38 228**	4 692	42 920

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (dostęp: 22.07.2025 r.).

FDA wskazuje jednak na możliwość wystąpienia następujących działań niepożądanych: toksyczności ocznej, w tym utraty wzroku i odwarstwienia siatkówki (FDA 2017), zespołu uwalniania cytokin, gruźlicy (FDA 2018a), powikłań po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (FDA 2017a), odrzucenia przeszczepu narządu litego (FDA 2019), twardziny układowej, stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (FDA 2021), martwiczego zapalenia powięzi (FDA 2021a), zespołu rozpadu guza (FDA 2021b) oraz rogowiaka kolczystokomórkowego (FDA 2022).

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych (*FDA Adverse Event Reporting System*, FAERS) do dnia 31.03.2025 odnotowano łącznie 83 058 zdarzeń niepożądanych związanych z preparatem Opdivo®. Spośród nich 74 605 (89,8%) sklasyfikowano jako ciężkie zdarzenia niepożądane, a w 22 073 przypadkach (26,6%) odnotowano zgon pacjenta. Najwięcej zdarzeń niepożądanych zostało zaobserwowanych w obrębie: zaburzeń ogólnych i warunków w miejscu podania (27 721, 33,4%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (16 309, 19,6%) oraz urazów, zatruć i powikłań proceduralnych (14 956, 18,0%). Zdarzenia niepożądane częściej występowały u mężczyzn (47 065, 56,7%) niż u kobiet (25 167, 30,3%). W pozostałych przypadkach płeć nie została określona. Zdarzenia niepożądane związane z lekiem Opdivo®, zgłoszone do systemu FAERS i występujące u co najmniej 2 000 osób, przedstawiono na Ryc. 17.

Ryc. 17. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2025).



Poniżej zaprezentowano dane pozyskane z bazy *VigiBase (*zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre)*, w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2012 roku zgłoszono 103 339 rekordów dotyczących wystąpień zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu niwolumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (14%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (10%) i zaburzeń układu oddechowego (8%) (Tab. 42).

Tab. 42. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na marzec 2025, VigiBase 2025).

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Niwolumab
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2012
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4 924 (3%)
Zaburzenia serca	4 530 (2%)
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	73 (0%)
Zaburzenia ucha i błędnika	496 (0%)
Zaburzenia endokrynologiczne	11 490 (6%)
Zaburzenia wzroku/oka	2 121 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	18 524 (10%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	27 186(14%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	7 782 (4%)
Zaburzenia układu immunologicznego	1 848 (1%)
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	9 681 (5%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	13 493 (7%)
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	9 095 (5%)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Niwolumab
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7 621 (4%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8 740 (5%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	12 699 (7%)
Zaburzenia układu nerwowego	9 367 (5%)
Ciąża, połóg, stany okołoporodowe	66 (0%)
Problemy z produktem leczniczym	187 (0%)
Zaburzenia psychiczne	1 939 (1%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4 722 (2%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	341 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego	15 628 (8%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	12 800 (7%)
Zaburzenia społeczne	186 (0%)
Procedury chirurgiczne i medyczne	991 (1%)
Zaburzenia naczyniowe	3 118 (2%)

W Analizie problemu decyzyjnego przedstawiono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, odnalezione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Opdivo® (ChPL Opdivo®).

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia okołooperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Pierwsze z nich to badanie CheckMate 77T, oceniające skuteczność leczenia neoadjuwantowego niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie leczenia adjuwantowego w monoterapii niwolumabem (periNIVO) w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową (neoCT). Drugie to badanie KEYNOTE-671, porównujące leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem (periPEM) z chemioterapią neoadjuwantową (neoCT).

Włączone do przeglądu badania były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Zarówno badanie CheckMate 77T, jak i KEYNOTE-671 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie periNIVO z periPEM w populacji wnioskowanej. W celu przeprowadzenia porównania skuteczności periNIVO z periPEM wśród pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIA-IIIB (wg 8. edycji klasyfikacji TNM), z ekspresją PD-L1 ≥1%, wykorzystano [redacted]

Schematy leczenia różniły się między badaniami. W badaniu CheckMate 77T, czas od zakończenia leczenia neoadjuwantowego do operacji wynosił 6 tygodni, podczas gdy w KEYNOTE-671 operacja mogła być przeprowadzona w przedziale od 4 do 12 tygodni. Długość leczenia adjuwantowego różniła się pomiędzy badaniami: w CheckMate 77T podawano 13 cykli niwolumabu co 4 tygodnie przez 12 miesięcy, z kolei w KEYNOTE-671 — 13 cykli pembrolizumabu co 3 tygodnie przez około 9 miesięcy.

W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki z pierwszej analizy pośredniej oraz dane z przedłużonego okresu obserwacji, opublikowane w Opdivo® EPAR Assessment Report. Wyniki badania CheckMate 77T zaprezentowano dla całej populacji oraz tam, gdzie było to możliwe, dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%, odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu. Należy zaznaczyć, że dane dla tej subpopulacji są ograniczone i nie obejmują wszystkich punktów końcowych, ponieważ subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1% nie była głównym przedmiotem badania CheckMate 77T.

Kolejnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak danych dotyczących mediany przeżycia całkowitego we wnioskowanej populacji oraz niedojrzałość wyników w populacji ITT, co wynika z krótkiego czasu obserwacji. Autorzy głównej publikacji badania CheckMate 77T (Cascone 2024) zapowiedzieli jednak przeprowadzenie odrębnej analizy przeżycia całkowitego, która zostanie wykonana po osiągnięciu wcześniej określonej liczby zgonów oraz przy istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń.

Z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji pacjentów wykazującej ekspresję PD-L1 ≥1%, analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania, niezależnie od ekspresji PD-L1. Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań

niepożądanych. Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji *as treated*. Populację tą zdefiniowano jako: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę niwolumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Kolejnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wyników badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak badań efektywności praktycznej może wynikać z faktu, że niwolumab we wnioskowanym wskazaniu został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) 15 maja 2025 roku. Warto jednak zaznaczyć, że w trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania wtórne, w których pozytywnie oceniono skuteczność niwolumabu w leczeniu okołooperacyjnym.

Do analizy klinicznej włączono osiem przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematu niwolumabu skojarzonego z chemioterapią, a następnie stosowanego w monoterapii (periNIVO) u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Jako ograniczenie tych analiz należy wskazać fakt, że jakość badań wtórnych oceniono jako umiarkowaną według skali AMSTAR.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (tj. w stadium IIA-IIIB wg 8. edycji klasyfikacji TNM) u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi ≥1%.

Przeprowadzono przegląd systematyczny skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg *Cochrane Handbook*.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku (Rozporządzenie MZ 2023). Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, do dnia 16.07.2025 r., zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu (CheckMate 77T) oraz jedno randomizowane badanie kliniczne komparatora, tj.: pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (KEYNOTE-671).

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego niwolumabu z przyjętym w analizie komparatorem, w przeglądzie wykorzystano [redacted]

Wszystkie włączone do analizy badania były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Zarówno badanie CheckMate 77T, jak i badanie KEYNOTE-671 charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

W trakcie przeglądu systematycznego odnaleziono również abstrakty konferencyjne przedstawiające dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji z badania CheckMate 77T (Awad 2024, He 2024a, Pulla 2024, Moro-Sibolot 2025, Spicer 2024). Publikacje te, za wyjątkiem Spicer 2024, opisującego jakość życia pacjentów, zostały przedstawione w dyskusji.

W badaniu CheckMate 77T pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS). Jednym z drugorzędnych punktów końcowych była całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR). Kolejnymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz bezpieczeństwo.

Wśród punktów eksploracyjnych wyróżnić można: odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. *time to distant metastasis*, TTDM), przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej (EFS oceniane przez pCR/MPR) oraz punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. *patient-reported outcome*, PRO) mające na celu zmierzenie objawów związanych z chorobą i jakością życia związaną ze zdrowiem.

Skuteczność przedstawiono dla pacjentów ogółem (populacja ITT) i jeśli to było możliwe, dla pacjentów z populacji ITT wykazujących ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1% (populacja wnioskowana). W celu porównania skuteczności periNIVO z periPEM wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej otrzymanej od Wnioskodawcy. W metaanalizie wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie całkowite i całkowitą odpowiedź patomorfologiczną.

Bezpieczeństwo leczenia niwolumabem oraz komparatora oceniono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja *as-treated*), bez względu na wykazywaną przez nich ekspresję PD-L1. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w rozszerzonej populacji z uwagi na chęć wiarygodniejszej oceny profilu bezpieczeństwa pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. W badaniu CheckMate 77T ocenie poddano: zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją, zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. W celu porównania bezpieczeństwa periNIVO z periPEM przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera (Bucher 1997).

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Pacjenci biorący udział w badaniu CheckMate 77T, w wyniku randomizacji (1:1) mogli zostać przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących w trakcie terapii neoadjuwantowej niwolumab w dawce 360 mg, skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny lub placebo skojarzone z chemioterapią opartą na związkach platyny, które podawane były co 3 tygodnie przez 4 cykle. Następnie pacjenci w ramach kontynuacji leczenia, po 6 tygodniach od ostatniej dawki leczenia neoadjuwantowego i późniejszym badaniu radiologicznym, przechodzili operację. W okresie leczenia adjuwantowego, który rozpoczynał się w ciągu 90 dni po operacji, pacjenci w zależności od grupy, do której zostali przydzieleni w wyniku randomizacji na początku badania, otrzymywali niwolumab w dawce 480 mg lub placebo co 4 tygodnie przez 1 rok.

Wyniki skuteczności z badania ChceckMate 77T zostały opisane w tej analizie klinicznej na podstawie obserwacji populacji określonej jako ITT (ang. *intention-to-treat*). W skład tej

populacji wchodzili wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia. Wyniki dla populacji ITT przedstawiono w głównej publikacji oraz suplemencie do badania CheckMate 77T (Cascone 2024), w Opdivo® EPAR Assessment Report i w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT04025879).

Bezpieczeństwo niwolumabu w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca oceniono w populacji określonej jako *as-treated*. Populacja ta obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub komparatora.

Opis skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego niwolumabu oparto na wynikach pierwszej analizy pośredniej (mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.) przedstawionej w publikacji Cascone 2024 oraz z przedłużonego czasu obserwacji (mediana czasu obserwacji: 41 mies.) przedstawionego w Opdivo® EPAR Asessment Report. Autorzy Cascone 2024 podają, że w planach jest osobna analiza przeżycia całkowitego i zostanie przeprowadzona w momencie, gdy zostanie odnotowana określona liczba zgonów, a różnica między obserwowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od zdarzeń będzie znacząca.

Skuteczność periNIVO w porównaniu do neoCT (analiza bezpośrednia)

Subpopulacja pacjentów w stadium IIA-IIIB z ekspresją PD-L1 ≥1%

W momencie odcięcia danych (data odcięcia danych: 26.07.2023) w populacji wnioskowanej (pacjenci z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%), mediana przeżycia wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta (95%CI: 28,9; NR) w grupie periNIVO, a w grupie neoCT wyniosła 15,8 mies. (95%CI: 9,3; 35,1). **Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 48% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT** (HR=0,52; 95%CI: 0,35; 0,78). Po dłuższym czasie obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024), **ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 47% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT** (HR=0,53; 95%CI: 0,36; 0,76). Mediany czasu przeżycia wolnego od zdarzeń nie zostały podane.

W odniesieniu do przeżycia całkowitego, w badaniu CheckMate 77T wykazano, że **leczenie periNIVO prowadziło do istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu w porównaniu z neoCT**. Do czasu przeprowadzenia przedłużonej obserwacji dla pierwszej analizy pośredniej, zgon odnotowano u 31 (%) pacjentów z grupy periNIVO i 46 (%) z grupy neoCT. Stwierdzono wówczas 39% redukcję ryzyka zgonu dla periNIVO względem neoCT (HR=0,61; 95%: 0,39; 0,97). Mediany przeżycia całkowitego dla grupy badanej i kontrolnej nie zostały podane.

Całkowita odpowiedź patomorfologiczna oceniana była u 256 (55,5%) pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 ≥1%. **Częstość wystąpienia pCR w grupie periNIVO była istotnie statystycznie większa w grupie periNIVO** i wynosiła 35,2% (95%CI: 26,9; 44,1) i 4,7% (95%CI: 1,7; 9,9) w grupie neoCT (MD=30,5%; 95%CI: 21,2; 39,4; p=b.d.).

Duża odpowiedź patomorfologiczna oceniana była u 256 (55,5%) pacjentów wykazujących ekspresję PD-L1 ≥1%. **Częstość wystąpienia MPR była istotnie statystycznie większa w grupie periNIVO** i wynosiła 45,3% (95%CI: 36,5; 54,3), w grupie neoCT - 13,3% (95%CI: 7,9; 20,4) (MD=32,0%; 95%CI: 21,2; 41,9; p=b.d.).

Tab. 43. Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T wśród pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych.

Parametr	periNIVO (N=128)	neoCT (N=128)
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)		
Mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.		
Mediana EFS (95%CI), m-ce	NR (18,9; NR)	15,8 (9,3; 35,1)
HR (95% CI)	0,52 (0,35; 0,78)	
Mediana czasu obserwacji: 41 mies.		
Liczba zdarzeń, n (%)	47 (36,7)	70 (54,7)
HR (95% CI)	0,53 (0,36; 0,76)	
Przeżycie całkowite (OS)		
Mediana czasu obserwacji:41 mies.		
Zgony, n (%)	32 (25,0)	46 (35,9)
HR (95%CI)	0,61 (0,39; 0,97)	
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)		
Mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.		
Liczba pacjentów z pCR, n	45	6
pCR (95%CI), %	35,2 (26,9; 44,1)	4,7 (1,7; 9,9)
MD (95%CI)	30,5 (21,2; 39,4)	
OR (95%CI)	11,02 (4,50; 27,02)	
Duża odpowiedź patomorfologiczna		
Mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.		
Liczba pacjentów z MPR*	58	17
MPR (95% CI), %	45,3 (36,5; 54,3)	13,3 (7,9; 20,4)
MD (95% CI)	32,0 (21,2; 41,9)	
OR (95%CI)	5,41 (2,92; 10,04)	

Populacja ogólna

Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej (ang. *interim analysis*, data odcięcia danych: 26.07.2023 (dane zaczerpnięte z clinicaltrials.gov)) z badania CheckMate 77T, w populacji ogólnej odsetek pacjentów z 18-miesięcznym przeżyciem wolnym od zdarzeń wynosił 70,2% w grupie periNIVO i 50,0% w grupie neoCT. Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń nie została osiągnięta (95%CI: 28,9; NR) w grupie periNIVO, a w grupie neoCT wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 13,6; 28,1). Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 42% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT (HR=0,58; 97,36%CI: 0,42; 0,1; p<0,001.). Po dłuższym czasie obserwacji (data odcięcia danych: 11.11.2024) mediana EFS dla grupy periNIVO wyniosła 46,5 mies., a dla grupy kontrolnej – 16,9 mies. Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 39% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT (HR=0,61; 95%CI: 0,46; 0,80; p=b.d.).

Drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu CheckMate 77T były: przeżycie całkowite, całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) i duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR). W odniesieniu do przeżycia całkowitego, do czasu przeprowadzenia przedłużonej obserwacji dla pierwszej analizy pośredniej, zgon odnotowano u 64 (27,9%) pacjentów z grupy periNIVO

i 76 (32,8%) z grupy neoCT. Stwierdzono wówczas 15% redukcję ryzyka zgonu dla periNIVO względem neoCT (HR=0,85; 97,63%: 0,58; 1,25; 95%CI: 0,61; 1,18; p=0,330). Mediany przeżycia całkowitego dla grupy badanej i kontrolnej nie zostały osiągnięte. Należy dodać, że OS jest wciąż analizowane a podane wyniki pochodzą z analizy pośredniej, którą przeprowadzono przy 80% frakcji informacyjnej (140 zdarzeń). W odniesieniu do pCR, w grupie periNIVO obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną w porównaniu do grupy neoCT (MD=20,5%; 95%CI: 14,3; 26,6; p=b.d.). Częstość wystąpienia pCR w grupie periNIVO wynosiła 25,3% (95%CI:19,8; 31,5), a w grupie neoCT - 4,7% (95%CI: 2,4; 8,3) (OR=6,64; 95%CI: 3,40; 12,97; p=b.d.). W odniesieniu do dużej odpowiedzi patomorfologicznej, istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z MPR obserwowano wśród pacjentów z grupy periNIVO w porównaniu do grupy neoCT (MD=23,2%; 95%CI: 15,8; 30,6; p=b.d.). Częstość wystąpienia MPR w grupie periNIVO wynosiła 35,4% (95%CI:29,2; 41,9), a w grupie neoCT – 12,1% (95%CI: 8,2; 17,0) (OR=4,01; 95%CI: 2,48; 6,49; p=b.d.).

Wśród dodatkowych punktów końcowych przedstawionych dla populacji ogólnej w publikacji Cascone 2024 można wyróżnić: przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej, obiektywną odpowiedź na leczenie, punkty końcowe związane z operacją i punkty końcowe raportowane przez pacjentów.

W analizie eksploracyjnej, EFS po przeprowadzeniu operacji wydawało się faworyzować niwolumab skojarzony z chemioterapią w porównaniu do wyłącznej chemioterapii zarówno u pacjentów, którzy mieli całkowitą odpowiedź patomorfologiczną, jak i u tych, którzy jej nie uzyskali. Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 68% w grupie pacjentów przyjmujących periNIVO i wykazujących pCR (HR=0,32; 95%CI: 0,08; 1,35; p=b.d.). W odniesieniu do pacjentów, którzy nie wykazywali pCR, ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT o 27% (HR=0,73; 95%CI: 0,49; 1,09; p=b.d.).

W analizie *post hoc* oceniono, jak obecność pCR lub jego brak wpływa na wyniki EFS w analizowanych grupach. W grupie periNIVO obecność pCR powodowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) o 80% (HR=0,20; 95%CI: 0,08; 0,50; p=b.d.) w porównaniu do pacjentów z tej samej grupy nie wykazujących pCR. Z kolei w grupie neoCT, ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 59% (HR=0,41; 95%CI: 0,13; 1,3; p=b.d.) w grupie pacjentów z pCR w porównaniu do pacjentów bez pCR (Tab. 22).

W odniesieniu do dużej odpowiedzi patomorfologicznej, po przeprowadzeniu operacji, EFS wydawało się faworyzować periNIVO w porównaniu do neoCT zarówno u pacjentów, którzy mieli dużą odpowiedź patomorfologiczną, jak i u tych, którzy jej nie uzyskali. Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 60% w grupie pacjentów z MPR i przyjmujących periNIVO (HR=0,40; 95%CI: 0,16; 1,00; p=b.d.). W odniesieniu do pacjentów z grupy periNIVO bez MPR, ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe niż w grupie neoCT wśród pacjentów bez MPR o 20% (HR=0,80; 95%CI: 0,52; 1,24; p=b.d.).

W analizie *post hoc* oceniono również jak obecność MPR lub jego brak wpływa na wyniki EFS w analizowanych grupach. Wśród pacjentów z MPR z grupy periNIVO, ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było istotnie statystycznie niższe o 75% (HR=0,25; 95%CI: 0,12; 0,50; p=b.d.) w porównaniu do pacjentów nie wykazujących MPR. W grupie neoCT, ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 48%

(HR=0,52; 95%CI: 0,26; 1,05; p=b.d.) w grupie pacjentów z MPR w porównaniu do pacjentów bez MPR.

Kolejnym eksploracyjnym punktem końcowym ocenianym w badaniu CheckMate 77T była obiektywna odpowiedź na leczenie. ORR poprawił się istotnie statystycznie w ramieniu periNIVO w porównaniu do ramienia neoCT (odpowiednio: ORR=58,1% (95%CI: 51,4; 64,5) vs. ORR=42,7% (95%CI: 36,2; 49,3); OR=1,90; 95%CI: 1,30; 2,76; p=b.d.). Odsetek odpowiedzi częściowych był wyższy wśród pacjentów, którym podano periNIVO (n=126 (55,0%) w grupie periNIVO vs. n=93 (40,1%) w grupie neoCT). Częstość występowania odpowiedzi całkowitej była zbliżona w obu obserwowanych grupach pacjentów (n=7 (3,1%) w grupie periNIVO vs. 6 (2,6%) w grupie neoCT).

W odniesieniu do punktów końcowych związanych z operacją nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami periNIVO i neoCT pod względem odsetka pacjentów, którzy przeszli operację, u których odwołano lub opóźniono operację oraz przyczyn odwołania lub opóźnienia operacji. Rodzaje przeprowadzonych operacji, jak również kompletność resekcji (R0, R1, R2) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami.

Kolejnym eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu CheckMate 77T były punkty końcowe raportowane przez pacjentów, mające na celu oszacowanie czasu potrzebnego do ostatecznego pogorszenia objawów (ang. *time to definitive deterioration*, TTDD) wywołanych przez chorobę oraz ocenę jakości życia. PRO było oceniane godnie z kwestionariuszem oceny objawów NDRP (NSCLC-SAQ), FACT-L, EQ-5D-3L i PROMIS Physical Function Short-Form 8c.

W badaniu ChekMate 77T, w trakcie oceny PRO za pomocą NSCLC-SAQ, pacjent maksymalnie mógł otrzymać 20 pkt, z czego wyższy wynik wskazywał na większe obciążenie objawami. Na początku leczenia, pacjenci byli oceniani jako mający niskie obciążenie objawami, o czym świadczy średni (±SD) całkowity wynik NSCLC-SAQ wynoszący 4,98±3,26 w grupie periNIVO i 5,07±3,34 w grupie neoCT. Odsetek pacjentów, którzy ukończyli ocenę wyników podczas leczenia wynosił ponad 90%, z wyjątkiem wizyt przed i po operacji. Zgodnie z całkowitą punktacją w NSCLC-SAQ, pacjenci w grupie periNIVO mieli dłuższy czas do ostatecznego pogorszenia objawów związanych z chorobą niż pacjenci w grupie neoCT, z medianą czasu wynoszącą 40,0 mies. (95%CI: 33,6; NR) w grupie periNIVO i medianą 31,1 mies. (95%CI: 25,0; NR) w grupie neoCT. Ryzyko pogorszenia objawów związanych z chorobą było o 34% niższe w grupie periNIVO w porównaniu do grupy neoCT (HR=0,66; 95%CI: 0,45; 0,98; p=b.d.). Podobną zależność zaobserwowano przy ocenie jakości życia przy wykorzystaniu pozostałych kwestionariuszy. Ogółem wyniki linii bazowej wskazywały na dobrą jakość życia. Pacjenci utrzymywali swoją jakość życia podczas leczenia, z wyjątkiem wizyty pooperacyjnej. Średnia zmiana najmniejszych kwadratów od linii bazowej w okresie leczenia dla NSCLC-SAQ wyniosła 0,26 (95%CI: 0,06; 0,58) w ramieniu periNIVO i 0,33 (95%CI: 0,02; 0,65) w ramieniu neoCT i wahała się odpowiednio od 0,51 do 1,71 i od 0,76 do 1,43.

W badaniu CheckMate 77T, leczenie neoadjuwantowe niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią a następnie po resekcji adjuwantowym niwolumabem, nie miało negatywnego wpływu na jakość życia w okresie leczenia i zmniejszyło ryzyko ostatecznego pogorszenia w porównaniu z neoadjuwantową chemioterapią.

Tab. 44. Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T dla populacji ogólnej (ITT).

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)		
Mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.		
Mediana EFS (95%CI), m-ce	NR (18,9; NR)	18,4 (13,6; 28,1)
HR (97,36%CI) p-value	0,58 (0,42; 0,81) p<0,001	
HR (95%CI)	0,59 (0,44; 0,79)	
Mediana czasu obserwacji:41 mies.		
Mediana EFS (95%CI), m-ce	46,5 (35,8; NR)	19,6 (13,6; 28,2)
HR (95%CI)	0,61 (0,46; 0,80)	
Przeżycie całkowite (OS)		
Mediana czasu obserwacji:41 mies.		
Zgony, n (%)	64 (27,9)	76 (32,8)
Mediana OS (95%CI), m-ce	NR (NR; NR)	NR (NR; NR)
HR (97,63%CI) p-value	0,85 (0,58; 1,25) p=0,330	
HR (95%CI)	0,85 (0,61; 1,18)	
Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)		
Mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.		
Liczba pacjentów z pCR	58	11
pCR (95%CI), %	25,3 (19,8; 31,5)	4,7 (2,4; 8,3)
MD (95%CI) p-value	20,5 (14,3; 26,6) p=b.d.	
OR (95%CI)	6,64 (3,40; 12,97)	
Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR)		
Mediana czasu obserwacji: 25,4 mies.		
Liczba pacjentów z MPR	81	28
MPR (95%CI), %	35,4 (29,2; 41,9)	12,1 (8,2; 17,0)
MD (95%CI)	23,2 (15,8; 30,6)	
OR (95%CI)	4,01 (2,48; 6,49)	
EFS w zależności od pCR		
Pacjenci z pCR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95%CI)	0,32 (0,08; 1,35)	
Pacjenci bez pCR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95%CI)	0,73 (0,49; 1,09)	
Pacjenci w grupie niwolumabu z pCR vs. bez pCR: HR (95%CI)	0,20 (0,08; 0,50)	
Pacjenci z grupy placebo z pCR vs. bez pCR: HR (95%CI)	0,41 (0,13; 1,30)	
EFS w zależności od MPR		

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Pacjenci z MPR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95%CI)	0,40 (0,16; 1,00)	
Pacjenci bez MPR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95%CI)	0,80 (0,52; 1,24)	
Pacjenci w grupie niwolumabu z MPR vs. bez MPR: HR (95%CI)	0,25 (0,12; 0,50)	
Pacjenci z grupy placebo z MPR vs. bez MPR: HR (95%CI)	0,52 (0,26; 1,05)	
NSCLC-SAQ		
Mediana TTDD (95%CI), mies.	40,0 (33,6; NR)	31,1 (25,0; NR)
HR (95%CI)	0,66 (0,45; 0,98)	
FACT-L		
Mediana TTDD (95%CI), mies.	32,7 (27,2; NR)	27,5 (20,2; NR)
HR (95%CI)	0,69 (0,49; 0,97)	
EQ-5D-3L Utility Index		
Mediana TTDD (95CI), mies.	31,3 (25,8; NR)	26,6 (10,9; NR)
HR (95%CI)	0,82 (0,60; 1,12)	
EQ-5D-3L VAS		
Mediana TTDD (95% CI), mies.	NR (36,6; NR)	NR (22,8; NR)
HR (95%CI)	0,67 (0,47; 0,96)	

Tab. 45. Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T dla populacji ogólnej (ITT) - c.d.

Parametr	periNIVO (N=229)			neoCT (N=232)		
	n	%	(95%CI)	n	%	(95%CI)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi	133	58,1	(51,4; 64,5)	99	42,7	(36,2; 49,3)
OR (95%CI)	1,90 (1,30; 2,76)					
Najlepsza ogólna odpowiedź						
Całkowita odpowiedź (CR)	7	3,1	b.d.	6	2,6	b.d.
Częściowa odpowiedź (PR)	126	55,0	b.d.	93	40,1	b.d.
Stabilna choroba (SD)	73	31,9	b.d.	107	46,1	b.d.
Progresja choroby	9	3,9	b.d.	13	5,6	b.d.
Niemożliwe do oceny	14	6,1	b.d.	13	5,6	b.d.

Tab. 46. Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T dla populacji ogólnej (ITT) - c.d.

Parametr	periNIVO (N=229)*	neoCT (N=232)
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)
Długość opóźnienia operacji, tyg.	1,7 (0,6-3,0)	1,1 (0,4-2,9)
Czas trwania operacji, min	216,5 (164,0-300,0)	223,0 (150,0-299,0)
Długość pobytu w szpitalu, dni	9,0 (6,0-13,0)	9,0 (6,0-12,0)
* Status operacji nie został przedstawiony dla 2 pacjentów (0,9%)		

Skuteczność periNIVO w porównaniu z periPEM [redacted]

[redacted]

Bezpieczeństwo periNIVO w porównaniu do neoCT (analiza bezpośrednia)

Bezpieczeństwo zostało opisane na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Cascone 2024 oraz na stronie clinicaltrials.gov (NCT04025879). Zgodnie z oczekiwaniami dotyczącymi badania kontrolowanego wyłączną chemioterapią w skojarzeniu z placebo, zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie periNIVO niż w grupie neoCT.

W badaniu CheckMate 77T odnotowywano następujące zdarzenia niepożądane: zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane stopnia ≥3, ciężkie zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane stopnia ≥3, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia dowolnego stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia stopnia ≥3, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem dowolnego stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥3, zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją dowolnego stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją stopnia ≥3, zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania dowolnego stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania stopnia ≥3, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym dowolnego stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym stopnia ≥3 i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Należy dodać, że zdarzenia niepożądane przedstawione były ogółem oraz z rozróżnieniem na którym etapie leczenia wystąpiły (leczenie neoadjuwantowe lub leczenie adjuwantowe).

Terapia periNIVO w porównaniu do neoCT wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wstąpienia:

- ogółem: jakiegokolwiek ciężkiego AE dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,36; 95%CI: 1,07; 1,74; p=0,013), jakiegokolwiek ciężkiego AE stopnia ≥3 (RR= 1,43; 95%CI: 1,02; 1,98; p=0,035), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,26; 95%CI: 1,46; 3,49; p<0,001), jakiegokolwiek AE stopnia ≥3 prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,31; 95%CI: 1,26; 4,20; p=0,006), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia związanego z leczeniem i prowadzącego do jego przerwania (RR=2,29; 95%CI: 1,16; 4,55; p=0,018), jakiegokolwiek AE stopnia ≥3 związanego z leczeniem i prowadzącego do jego przerwania (RR=2,61; 95%CI: 1,54; 4,43; p<0,001), jakiegokolwiek ciężkiego AE dowolnego stopnia związanego z leczeniem (RR=2,02; 95%CI: 1,25; 3,25; p=0,004), jakiegokolwiek ciężkiego AE stopnia ≥3 związanego z leczeniem (RR=2,41; 95%CI: 1,29; 4,48; p=0,006);
- leczenie neoadjuwantowe: jakiegokolwiek ciężkiego AE stopnia ≥3 (RR= 1,75; 95%CI: 1,03; 2,99; p=0,040), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia (RR= 1,89; 95%CI: 1,06; 3,37; p=0,031), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia związanego z leczeniem i prowadzącego do jego przerwania (RR=2,19; 95%CI: 1,13; 4,22; p=0,020), jakiegokolwiek ciężkiego AE stopnia ≥3 związanego z leczeniem (RR=2,11; 95%CI: 1,05; 4,23; p=0,035);
- leczenie adjuwantowe: jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia prowadzącego do przerwania leczenia (RR=3,06; 95%CI: 1,33; 7,01; p=0,008), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia związanego z leczeniem (RR=1,69; 95%CI: 1,26; 2,27; p=0,001), jakiegokolwiek AE stopnia ≥3 związanego z leczeniem (RR=3,21; 95%CI: 1,06; 9,73; p=0,039), jakiegokolwiek AE dowolnego stopnia związanego z leczeniem i prowadzącego do jego przerwania (RR=3,75; 95%CI: 1,26; 11,11; p=0,017), jakiegokolwiek ciężkiego AE dowolnego stopnia związanego z leczeniem (RR=5,35; 95%CI: 1,19; 24,01; p=0,028).

Wśród zdarzeń niepożądanych ogółem, najczęściej odnotowywano niedokrwistość i zaparcie. W badaniu CheckMate 77T, **terapia periNIVO w porównaniu do neoCT w odniesieniu do ogólnych zdarzeń niepożądanych, wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:** niedokrwistości (RR=1,29; 95%CI: 1,01; 1,64; p=0,045), niedoczynności tarczycy (RR=7,06; 95%CI: 2,52; 19,81; p<0,001), zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej (RR=2,02; 95%CI: 1,06; 3,83; p=0,032), zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi (RR=2,09; 95%CI: 1,13; 3,85; p=0,018), zmniejszenia liczby neutrofilii (RR=1,71; 95%CI: 1,02; 2,89; p=0,042), zmniejszenia liczby białych krwinek (RR=2,93; 95%CI: 1,46; 5,86; p=0,002), zawrotów głowy (RR=2,27; 95%CI: 1,01; 5,11; p=0,048), suchej skóry (RR=3,78; 95%CI: 1,27; 11,22; p=0,017).

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem to: niedokrwistość, nudności i łysienie. **Terapia periNIVO w porównaniu do neoCT, w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia zmniejszenia liczby neutrofilii** (RR=1,77; 95%CI: 1,05; 2,96; p=0,032).

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z przeprowadzoną operacją, najczęściej występującymi były ból w miejscu nacięcia i ból proceduralny. Z kolei w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych prowadzących do opóźnienia lub odwołania operacji, żadne ze zdarzeń nie wystąpiło z częstością większą niż 0,4%.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podzielono na nieendokrynne i endokrynne. **W przypadku zdarzeń nieendokrynnych, leczenie periNIVO wiązało się z istotnie**

statystycznie większym ryzkiem wystąpienia: zapalenia płuc (RR=4,04; 95%CI: 1,15; 14,11; p=0,029) i wysypki (RR=5,55; 95%CI: 1,24; 24,75) p=0,025). **W odniesieniu do zdarzeń endokrynnych, leczenie periNIVO wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzkiem wystąpienia niedoczynności tarczycy/zapalenia tarczycy** (RR=6,30; 95%CI: 2,23; 17,83; p=0,001).

W badaniu CheckMate 77T, **zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu 40 (17,5%) pacjentów otrzymujących periNIVO i 48 (20,7%) pacjentów otrzymujących neoCT**. Autorzy publikacji Cascone 2024 podali, że dwa spośród odnotowanych zgonów w grupie periNIVO były związane z podanym leczeniem. Zgony te były spowodowane: zapaleniem płuc stopnia 5 (przy czym stopień 5 oznacza, że zdarzenie doprowadziło do zgonu ≤24 godziny po wystąpieniu choroby) i zapaleniem płuc stopnia 4. Oba zdarzenia wystąpiły po leczeniu neoadjuwantowym i u żadnego z pacjentów nie przeprowadzono operacji z zamiarem wyleczenia.

Bezpieczeństwo periNIVO w porównaniu z periPEM (analiza pośrednia)

Porównanie pośrednie wykazało, że **leczenie okołooperacyjne niwolumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem** w zakresie wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do jego przerwania i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do zgonu.

6.3 Wyniki końcowe z przeglądu badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono publikacje, które dostarczały informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Publikacje te spełniły kryteria włączenia do analizy klinicznej i zostały opisane w rozdziale 4.1.

Odnalezione przeglądy systematyczne to Chen 2024, He 2024, Li 2025, Meng 2024, Patel 2025, Wang 2025, Wu 2024 i Zhang 2024. Przeglądy te dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii neoadjuwantowych, adjuwantowych lub okołooperacyjnych w operacyjnym niedrobnokomórkowym raku płuca. Autorzy potwierdzali, że terapia okołooperacyjna może znacząco poprawić wyniki w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

6.3.1 Chen 2024

Badanie wtórne Chen 2024 miało na celu uszeregować skuteczność i bezpieczeństwo różnych immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią poprzez wykonanie porównań pośrednich. Autorzy przeanalizowali dane z ośmiu randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 3 699 pacjentów. Porównywano siedem kombinacji inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ang. *immune checkpoint inhibitor*, ICI) z chemioterapią oraz samą chemioterapię. Wyniki badania wykazały, że zastosowanie ICIs w połączeniu z chemioterapią znacznie poprawia skuteczność leczenia w porównaniu do samej chemioterapii. Autorzy Chen 2024 podali również, że choć większość schematów z ICIs wiązała się z wyższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥3 w porównaniu do samej chemioterapii, to zdarzenia te były kontrolowane i nie wpływały na dalsze leczenie chirurgiczne. Wyniki z publikacji Chen 2024 dla periNIVO i periPEM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 47. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Chen 2024).

Parametr	periNIVO		periPEM	
EFS, HR (95%CI)	0,58 (0,42; 0,80)		0,59 (0,48; 0,73)	
OS, HR (95%CI)	b.d.		0,72 (0,56; 0,93)	
Częstość pCR, %	25,3 (periNIVO)	4,7 (neoCT)	18,1 (periPEM)	4,0 (neoCT)
OR (95%CI)	6,81 (3,47; 13,38)		5,32 (3,03; 9,32)	
Wskaźnik resekcji (R0), %	89,3 (periNIVO)	90,4 (neoCT)	92,0 (periPEM)	84,2 (neoCT)
OR (95%CI)	0,88 (0,44; 1,76)		2,15 (1,30; 3,56)	
AE stopnia ≥3, %	47,2 (periNIVO)	43,1 (neoCT)	44,9 (periPEM)	37,3 (neoCT)
OR (95%CI)	1,18 (0,82; 1,70)		1,37 (1,03; 1,82)	

6.3.2 He 2024

Przegląd systematyczny He 2024 miał na celu porównanie dwóch strategii immunoterapii stosowanych u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca: neoadjuwantowej immunochemioterapii oraz immunoterapii okołooperacyjnej. W analizie uwzględniono siedem randomizowanych badań klinicznych z udziałem łącznie 2 934 pacjentów. Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (EFS). Immunoterapia okołooperacyjna istotnie poprawiała EFS w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową. Wyniki z publikacji He 2024 dla periNIVO i periPEM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 48. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (He 2024).

Parametr	periNIVO		periPEM	
EFS, HR (95%CI)	Wyniki dla EFS zostały przedstawione ogółem dla neoadjuwantowej chemioterapii, neoadjuwantowej immunoterapii skojarzonej z chemioterapią i leczenia okołooperacyjnego w związku z czym nie zostały one przedstawione			
Częstość pCR, %	25,3 (periNIVO)	4,7 (neoCT)	18,1 (periPEM)	4,0 (neoCT)
Częstość MPR, %	35,4 (periNIVO)	12,1 (neoCT)	30,2 (periPEM)	11,0 (neoCT)

6.3.3 Li 2025

Autorzy publikacji Li 2025 porównywali skuteczności i bezpieczeństwa różnych schematów leczenia neoadjuwantowego w celu opracowania wytycznych dla praktyki klinicznej. W badaniu przeanalizowano dane z ośmiu randomizowanych badań klinicznych, obejmując łącznie 3 387 pacjentów.

W Li 2025 pod uwagę wzięto wyniki dla następujących punktów końcowych: całkowita odpowiedź patologiczna (pCR), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), odsetek resekcji chirurgicznych oraz częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥3. Wykazano, że immunochemioterapia znacząco przewyższała samą chemioterapię we wszystkich kluczowych punktach końcowych, z wyjątkiem bezpieczeństwa. Dodatkowo leczenie okołooperacyjne wykazywało tendencję do lepszego wpływu na rokowanie długoterminowe.

Autorzy publikacji Li 2025 podkreślają, że choć leczenie okołooperacyjne z zastosowaniem immunoterapii przynosi korzyści kliniczne, konieczne jest dalsze badanie jego optymalnej długości oraz wpływu na wyniki długoterminowe, w tym przeżycie całkowite.

Wyniki z publikacji Li 2025 dla periNIVO oraz periPEM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 49. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Li 2025).

Parametr	periNIVO		periPEM	
Mediana EFS, mies.	NR	18,4	NR	17,0
EFS, HR (95%CI)	0,55 (0,42; 0,74)		0,58 (0,46; 0,73)	
Częstość pCR, %	25,3 (periNIVO)	4,7 (neoCT)	18,1 (periPEM)	4,0 (neoCT)
OR (95%CI)	8,8 (5,3; 16,0)		5,4 (3,1; 9,9)	
Wskaźnik operacji, %	78,0 (periNIVO)	77,0 (neoCT)	30,2 (periPEM)	11,0 (neoCT)
OR (95%CI)	1,4 (1,0; 1,9)		1,2 (0,83; 1,7)	
Wskaźnik resekcji (R0), %	89,0 (periNIVO)	90,0 (neoCT)	92,0 (periPEM)	84,2 (neoCT)
TRAE stopnia ≥3, %	32,0 (periNIVO)	25,0 (neoCT)	44,8	37,3
OR (95%CI)	1,3 (1,0; 1,8)		1,2 (1,0; 1,4)	

6.3.4 Meng 2024

Głównym celem badania wtórnego Meng 2024 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa neoadiuwantowej, adiuwantowej lub okołooperacyjnej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią w przypadku NDRP. Dodatkowym celem było zbadanie skuteczności tych trzech sekwencji leczenia w określonych subpopulacjach i pośrednie porównanie ich skuteczności. W badaniu przeanalizowano dane z jedenastu randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie 5 569 pacjentów.

Wyniki wykazały, że terapie neoadjuwantowe i okołooperacyjne, które łączyły immunoterapię z chemioterapią, istotnie poprawiały odpowiedź patomorfologiczną (pCR i MPR) oraz przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w porównaniu z samą chemioterapią. Immunoterapia adjuwantowa poprawiała głównie przeżycie wolne od choroby (DFS).

Analizy podgrup pokazały, że korzyści z okołooperacyjnego leczenia obserwowano w wielu grupach – w tym u pacjentów z niską ekspresją PD-L1, kobiet, osób bez pełnej odpowiedzi patomorfologicznej oraz u chorych z typem płaskonabłonkowym nowotworu lub bez mutacji EGFR.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, immunoterapia okołooperacyjna i adjuwantowa wiązały się z wyższą częstością powikłań stopnia ≥3 w porównaniu z grupą kontrolną, choć ogólny profil zdarzeń niepożądanych pozostawał akceptowalny. Wśród najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowano m.in. zapalenie płuc, wysypkę, zaburzenia tarczycy i bóle stawów.

Autorzy Meng 2024 podkreślają, że strategia okołooperacyjna może być obecnie najbardziej efektywnym podejściem do leczenia operacyjnego NDRP.

Wyniki z publikacji Meng 2024 dla periNIVO i periPEM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 50. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Meng 2024).

Parametr	periNIVO		periPEM	
Wyniki skuteczności ogółem				
EFS, HR (95%CI)	0,58 (0,42; 0,80)		0,59 (0,48; 0,72)	
Częstość pCR, %	25,3 (periNIVO)	4,7 (neoCT)	18,1 (periPEM)	4,0 (neoCT)
OR (95%CI)	6,81 (3,47; 13,38)		5,32 (3,03; 9,32)	
Częstość MPR, %	35,4 (periNIVO)	12,1 (neoCT)	30,2 (periPEM)	11,0 (neoCT)
OR (95%CI)	3,99 (2,47; 6,44)		3,51 (2,40; 5,12)	
AE, %	89,0 (periNIVO)	87,0 (neoCT)	96,7 (periPEM)	95,5 (neoCT)
OR (95%CI)	1,22 (0,69; 2,14)		1,39 (0,67; 2,88)	
AE stopnia ≥3, %	32,5 (periNIVO)	25,2 (neoCT)	45,2 (periPEM)	37,8 (neoCT)
OR (95%CI)	1,42 (0,95; 2,14)		1,35 (1,02; 1,80)	
Wyniki EFS dla danej subpopulacji				
PD-L1 1-49%, HR (95%CI)	0,76 (0,46; 1,25)		0,52 (0,36; 0,73)	
PD-L1 ≥50%, HR (95%CI)	0,26 (0,12; 0,55)		0,48 (0,33; 0,67)	
Brak pCR, HR (95%CI)	0,63 (0,40; 0,99)		0,69 (0,55; 0,85)	
Obecne pCR, HR (95%CI)	0,33 (0,08; 1,37)		0,33 (0,09; 1,22)	

6.3.5 Patel 2025

Autorzy publikacji Patel 2025 postawili sobie za cel zbadanie wpływu czasu podania immunoterapii na przeżycie u pacjentów z resekcyjnym rakiem płuca. Autorzy zestawili dane z dziesięciu badań obejmujących łącznie 4 982 pacjentów, analizując trzy strategie leczenia: immunoterapię neoadjuwantową, okołooperacyjną oraz adjuwantową.

Główne wyniki pokazały, że immunoterapia – niezależnie od momentu jej zastosowania – wiąże się z poprawą przeżycia całkowitego w porównaniu z samą chemioterapią. Uwagę autorów przykuła terapia okołooperacyjna. Dane przedstawione w publikacji Patel 2025 wskazują, że terapia okołooperacyjna poprawia przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) i cechuje się z korzystnym profilem bezpieczeństwa. Choć wiązała się ona z wyższym ryzykiem powikłań w porównaniu do samej chemioterapii, to nie wpływała ona istotnie na możliwość przeprowadzenia operacji ani na ogólny stan pacjenta po zabiegu.

Wyniki z publikacji Patel 2025 dla periNIVO i periPEM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 51. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Patel 2025).

Parametr	periNIVO		periPEM	
Mediana EFS, mies. (95%CI)	NR (28,9; NR)	18,4 (13,6; 28,1)	NR	NR
EFS, HR (95%CI)	0,58 (0,42; 0,80)		0,58 (0,46; 0,72)	
Częstość pCR, %	25,3 (periNIVO)	4,7 (neoCT)	18,1 (periPEM)	4,0 (neoCT)
OR (95%CI)	6,81 (3,47; 13,38)		b.d.	
Częstość MPR, %	35,4 (periNIVO)	12,1 (neoCT)	30,2 (periPEM)	11,0 (neoCT)
OR (95%CI)	4,01 (2,48; 6,49)		b.d.	
Wskaźnik operacji, %	78,0 (periNIVO)	77,0 (neoCT)	b.d.	b.d.

Parametr	periNIVO		periPEM	
OR (95%CI)	1,06 (0,68; 1,64)		b.d.	
Wskaźnik resekcji (R0), %	89,0 (periNIVO)	90,0 (neoCT)	b.d.	b.d.
AE stopnia ≥3, %	32,0 (periNIVO)	25,0 (neoCT)	b.d.	b.d.
OR (95%CI)	0,86 (0,56; 1,33)		b.d.	
AE związane z operacją, %	12,0 (periNIVO)	12,0 (neoCT)	b.d.	

6.3.6 Wang 2025

Przegląd systematyczny Wang 2025 miał na celu ocenę skuteczności różnych kombinacji immunoterapii neoadjuwantowej w celu zapewnienia wskazówek dotyczących klinicznego zastosowania immunoterapii neoadjuwantowej w leczeniu raku płuca i prowadzenia dalszych badań klinicznych. Autorzy zidentyfikowali dziewięć badań klinicznych, obejmujących łącznie 3 431 pacjentów, w których porównywano osiem różnych kombinacji immunoterapii i chemioterapii stosowanych przedoperacyjnie. Publikacja Wang 2025 dostarcza informacji porównawczych dotyczących aktualnych schematów immunoterapii stosowanych przedoperacyjnie w NDRP.

Pomimo że wyłączna immunoterapia stosowana przedoperacyjnie nie jest punktem zainteresowania tej analizy klinicznej, w publikacji Wang 2025 przedstawiono wyniki z badania CheckMate 77T, które opisano w tabeli poniżej.

Tab. 52. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Wang 2025).

Parametr	periNIVO		periPEM	
Mediana EFS, mies. (95%CI)	NR (28,9; NR)	18,4 (13,5; 28,1)	NR (34,1; NR)	17 (14,3; 22,0)
EFS, HR (95%CI)	0,58 (0,42; 0,80)		0,58 (0,46; 0,72)	
Częstość pCR, %	25,3 (periNIVO)	4,7 (neoCT)	18,1 (periPEM)	4,0 (neoCT)
Częstość MPR, %	35,4 (periNIVO)	12,1 (neoCT)	30,2 (periPEM)	11,0 (neoCT)
Wskaźnik operacji, %	77,7 (periNIVO)	76,6 (neoCT)	82,1 (periPEM)	79,4 (neoCT)
Wskaźnik resekcji (R0), %	89,0 (periNIVO)	90,0 (neoCT)	92,0 (periPEM)	84,0 (neoCT)
AE stopnia ≥3, %	34,0 (periNIVO)	27,0 (neoCT)	19,4 (periPEM)	19,5 (neoCT)

6.3.7 Wu 2024

W publikacji Wu 2024 celem było ocenienie skuteczności i bezpieczeństwa neoadjuwantowych i adjuwantowych immunoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. Autorzy przeanalizowali dane z siedemnastu badań klinicznych, obejmujących łącznie 5 850 pacjentów – zarówno z randomizowanych badań kontrolowanych, jak i badań jednoośrodkowych. Publikacja dostarcza istotnych danych potwierdzających, że leczenie okołooperacyjne oparte na immunoterapii, szczególnie w połączeniu z chemioterapią, jest skuteczną i bezpieczną strategią terapeutyczną w resekcyjnym NDRP.

Tab. 53. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Wu 2024).

Parametr	periNIVO	periPEM
EFS, HR (95%CI)	0,58 (0,42; 0,80)	0,58 (0,42; 0,81)
AE stopnia ≥3 OR (95%CI)	1,22 (0,97; 1,35)	1,37 (1,03; 1,82)

6.3.8 Zhang 2024

W przeglądzie systematycznym Zhang 2024 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo okołooperacyjnej immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z wyłączną chemioterapią w leczeniu resekcyjnego NDRP. Badanie objęło pięć randomizowanych badań klinicznych fazy III z udziałem 2 855 pacjentów, z czego 1 453 otrzymało okołooperacyjną immunoterapię w skojarzeniu z chemioterapią, a 1 459 – samą chemioterapię.

Wyniki wykazały, że strategia leczenia okołooperacyjnego łącząca immunoterapię z chemioterapią istotnie poprawia najważniejsze parametry kliniczne w porównaniu do samej chemioterapii. Autorzy Zhang 2024 sugerują, że leczenie okołooperacyjne można uznać za wysoce skuteczną strategię leczenia resekcyjnego NDRP. Konieczne są jednak dalsze badania w celu ustalenia, którzy pacjenci rzeczywiście wymagają adjuwantowej immunoterapii oraz jak długo powinna ona być stosowana.

Wyniki z publikacji Zhang 2024 dla periNIVO i periPEM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 54. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Zhang 2024).

Parametr	periNIVO		periPEM	
Wyniki skuteczności ogółem				
EFS, HR (95%CI)	0,58 (0,41; 0,83)		0,59 (0,48; 0,72)	
Częstość pCR, %	25,3 (periNIVO)	4,7 (neoCT)	18,1 (periPEM)	4,0 (neoCT)
OR (95%CI)	6,81 (3,47; 13,38)		5,32 (3,03; 9,32)	
Częstość MPR, %	35,4 (periNIVO)	12,1 (neoCT)	30,2 (periPEM)	11,0 (neoCT)
OR (95%CI)	3,99 (2,47; 6,44)		3,51 (2,40; 5,12)	
Wskaźnik resekcji (R0), %	88,8 (periNIVO)	89,9 (neoCT)	92,0	84,0
OR (95%CI)	0,89 (0,45; 1,74)		2,15 (1,30; 3,56)	
Wskaźnik operacji, %	78,2 (periNIVO)	77,2 (neoCT)	82,0	79,0
OR (95%CI)	1,06 (0,68; 1,64)		1,20 (0,84; 1,71)	
AE stopnia ≥3, %	31,9 (periNIVO)	25,0 (neoCT)	45,2	37,8
OR (95%CI)	1,40 (0,93; 2,11)		1,37 (1,03; 1,82)	
Wyniki EFS dla danej subpopulacji				
PD-L1 1-49%, HR (95%CI)	0,76 (0,46; 1,25)		0,51 (0,33; 1,07)	
PD-L1 ≥50%, HR (95%CI)	0,26 (0,12; 0,56)		0,42 (0,34; 0,75)	
Brak pCR, HR (95%CI)	0,79 (0,58; 1,07)		0,69 (0,55; 0,86)	
Obecne pCR, HR (95%CI)	0,33 (0,08; 1,37)		0,33 (0,09; 1,21)	
Brak MPR, HR (95%CI)	0,85 (0,62; 1,16)		0,73 (0,58; 0,92)	
Obecne MPR, HR (95%CI)	0,40 (0,16; 0,99)		0,54 (0,25; 1,17)	

6.4 Wyniki innych analiz

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono cztery abstrakty konferencyjne dostarczające dodatkowe informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca.

6.4.1 Awad 2024

Abstrakt konferencyjny Awad 2024 przedstawia wyniki kliniczne z badania CheckMate 77T w zależności od liczby przyjętych przez pacjentów cykli leczenia neoadjuwantowego. Spośród 461 zrandomizowanych pacjentów (mediana obserwacji: 25,4 mies.), 191 (83%) z grupy periNIVO i 205 (88%) z grupy neoCT ukończyło 4 cykle leczenia neoadjuwantowego. Pacjenci, którzy przerwali leczenie neoadjuwantowe, zrobili to z powodu toksyczności badanego leku. Charakterystyka wyjściowa była podobna dla pacjentów, którzy ukończyli <4 lub 4 cykle leczenia neoadjuwantowego w obu badanych ramionach leczenia, z wyjątkiem tego, że większy odsetek pacjentów, którzy ukończyli <4 cykle, pochodził z Azji.

U pacjentów, którzy ukończyli <4 cykle leczenia neoadjuwantowego (grupa periNIVO - 38 (16,6%) vs grupa neoCT - 27 (11,6%)), pCR, MPR i EFS faworyzowały leczenie periNIVO w porównaniu z neoCT. Odpowiednio 53% i 37% pacjentów z grupy periNIVO i z grupy neoCT miało operację, a wśród tych pacjentów odsetek pCR wynosił 35% vs 0%, a odsetek MPR - 40% vs 0%. U pacjentów, którzy ukończyli 4 cykle leczenia neoadjuwantowego, pCR, MPR i EFS były lepsze w przypadku periNIVO niż neoCT. Czas do zgonu lub przerzutów odległych (TTDM) faworyzował periNIVO w porównaniu z neoCT u wszystkich randomizowanych pacjentów (HR=0,62, 95%CI: 0,44; 0,85; p=b.d.) (Tab. 55). Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W analizie eksploracyjnej z badania CheckMate 77T, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe wykazało korzyści kliniczne u pacjentów z resekcyjnym NDRP, w tym u tych, którzy otrzymali <4 cykle neoadjuwantowego niwolumabu skojarzonego z chemioterapią.

Tab. 55. Analiza eksploracyjna z badania CheckMate 77T (Awad 2024).

Parametr	<4 cykle		4 cykle	
	periNIVO (N=38)	neoCT (N=27)	periNIVO (N=191)	neoCT (N=205)
pCR, % (95%CI)	18,4 (7,7; 34,3)	0,0 (0,0; 12,8)	26,7 (20,6; 33,6)	5,4 (2,7; 9,4)
MPR, % (95%CI)	21,2 (9,6; 37,3)	0,0 (0,0; 12,8)	38,2 (31,3; 45,5)	13,7 (9,3; 19,1)
Pacjenci, którzy przeszli operację, n (%)	20 (52,6)	10 (37,0)	158 (82,7)	168 (82,0)
pCR, % (95%CI)	35,0 (15,4; 59,2)	0	32,3 (25,1; 40,2)	6,5 (3,3; 11,4)
MPR, % (95%CI)	40,0 (19,1; 63,9)	0	46,2 (38,2; 54,3)	16,7 (11,4; 23,2)
Mediana EFS, mies. (95%CI)	NR (10,8; NR)	7,8 (2,2; NR)	NR (28,9; NR)	19,8 (14,4; 28,2)
HR (95%CI)	0,51 (0,23; 1,11)		0,57 (0,42; 0,79)	
Wskaźnik 12 mies. EFS, %	62	36	76	61

Parametr	<4 cykle		4 cykle	
	periNIVO (N=38)	neoCT (N=27)	periNIVO (N=191)	neoCT (N=205)
Mediana TTDM, mies. (95%CI)	NR (16,5; NR)	10,9 (3,4; 22,2)	NR (NR; NR)	38,8 (22,3; NR)
HR (95%CI)	0,46 (0,22; 0,98)		0,61 (0,42; 0,88)	

6.4.2 He 2024a

Publikacja He 2024a to abstrakt konferencyjny przedstawiający wynik z badania CheckMate 77T dla populacji chińskiej. Łącznie do badania CheckMate 77T włączono 68 Chińczyków w IIA-IIB stadium zaawansowania. Charakterystyki wyjściowe były ogólnie zrównoważone między grupami (periNIVO: N=37; neoCT: N=31).

Przy medianie obserwacji wynoszącej 29,1 mies. (zakres: 16,0–44,5), mediana EFS nie została osiągnięta (95%CI: 22,6; nie do oceny (ang. *not evaluable*, NE)) w grupie periNIVO w porównaniu do 12,6 mies. (95%CI: 3,5; NE) w grupie neoCT (HR=0,40; 95%CI: 0,17; 0,92; p=b.d.). Jednoroczna przeżywalność wolna od zdarzeń wyniosła odpowiednio 77,2% vs 51,1%. Leczenie periNIVO poprawiło wskaźniki pCR (35,1% w grupie periNIVO vs 3,2% w grupie neoCT), MPR (51,4% w grupie periNIVO vs 6,5% w grupie neoCT) i ORR (78,4% w grupie periNIVO vs 32,3% w grupie neoCT) w porównaniu do neoCT (Tab. 56). Odsetek całkowitych operacji wynosił 81% w grupie periNIVO vs 61% - neoCT. Zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 54% pacjentów z grupy periNIVO i 40% pacjentów z grupy neoCT.

Wśród pacjentów populacji chińskiej, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, wykazał poprawę w zakresie EFS, pCR i MPR w porównaniu do neoadjuwantowej chemioterapii, bez nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Autorzy publikacji He 2024 podają, że ograniczona liczebność próby wymaga ostrożności w interpretacji wyników.

Tab. 56. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T dla populacji chińskiej (He 2024a).

Parametr	periNIVO (N=37)	neoCT (N=31)
Mediana czasu obserwacji, mies. (zakres)	29,1 (16,0-44,5)	
Mediana EFS (95%CI), mies.	NR (22,6; NE)	12,6 (3,5; NE)
HR EFS (95%CI)	0,40 (0,17; 0,92)	
pCR, n (%); (95%CI)	13 (35,1); (20,2; 52,5)	1 (3,2); (0,1; 16,7)
Różnica pCR, % (95%CI)	31,9 (13,3; 48,2)	
MPR, n (%); 95%CI	19 (51,4); (34,4; 68,1)	2 (6,5); (0,8; 21,4)
Różnica MPR, % (95%CI)	44,9 (23,9; 60,8)	
ORR, n (%); (95%CI)	29 (78,4); (61,8; 90,2)	10 (32,3); (16,7; 51,4)
Oszacowanie współczynnika OR (95%CI)	7,61 (2,57; 22,55)	
Bezpieczeństwo	N=37	N=30
TRAE jakiegokolwiek stopnia, n (%)	36 (97,3)	28 (93,3)
TRAE stopnia ≥3, n (%)	20 (54,1)	12 (40,0)

6.4.3 Pulla 2024

Pulla 2024 to abstrakt konferencyjny przedstawiający zaktualizowane wyniki z badania CheckMate 77T. Do dnia odcięcia danych (26 kwietnia 2024 r.; mediana czasu obserwacji: 33,3 mies.), periNIVO nadal zapewniało korzyść w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w porównaniu z neoCT u wszystkich randomizowanych pacjentów (2-letnie wskaźniki EFS 65% vs. 44%). Ryzyko wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) było niższe o 41% w grupie periNIVO w porównaniu do neoCT (HR=0,58; 95%CI: 0,45; 0,79; p=b.d.).

Charakterystyka wyjściowa była podobna między pacjentami z pCR (periNIVO: 58; neoCT: 11) i bez pCR (periNIVO: 98; PBO: 148) oraz między ramionami leczenia, z wyjątkiem wyższego odsetka pacjentów z pCR, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1% (periNIVO). Przeżycie wolne od zdarzeń liczone od operacji nadal faworyzowało periNIVO w porównaniu z neoCT zarówno u pacjentów z pCR (HR=0,59; 95%CI: 0,12; 2,91; p=b.d.), jak i bez pCR (HR=0,75; 95%CI: 0,51; 1,09).

Wśród pacjentów ocenianych pod kątem ctDNA (krążące DNA nowotworowe; ang. *circulating tumor DNA*) (periNIVO: 76; neoCT: 64), wskaźniki klirensu ctDNA były wyższe na końcu leczenia neoadiuwantowego w ramieniu periNIVO w porównaniu z neoCT (periNIVO: 66% vs. neCT: 38%). Pacjenci z klirensem ctDNA mieli wyższe wskaźniki pCR (periNIVO: 50% vs. neoCT: 12%) niż pacjenci bez klirensu (periNIVO: 0% vs. neoCT: 2%).

Wśród pacjentów z niewykrywalnym ctDNA na początku leczenia adjuwantowego (periNIVO: 48; neoCT: 44) wskaźniki nawrotu ctDNA były niższe w ramieniu periNIVO w porównaniu z neoCT (periNIVO: 8% vs. neoCT: 20%). Wśród pacjentów z pCR (periNIVO: 26; neoCT: 5) wskaźniki nawrotu ctDNA wynosiły 4% vs. 20%, a u pacjentów bez pCR (periNIVO: 22; neoCT: 39) wynosiły 14% vs. 21%. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥3 była zgodna z wcześniejszymi doniesieniami (periNIVO: 32% vs. neoCT: 25%) (Tab. 57).

Tab. 57. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T z dłuższego czasu obserwacji (Pulla 2024).

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Mediana czasu obserwacji, mies.	33,3	
2-letni wskaźnik EFS, %	65	44
HR EFS (95%CI)	0,58 (0,45; 0,79)	
HR EFS po operacji (95%CI) – pacjenci z pCR	0,59 (0,12; 2,91)	
HR EFS po operacji (95%CI) – pacjenci bez pCR	0,75 (0,51; 1,09)	
Wskaźnik klirensu ctDNA na końcu leczenia neoadjuwantowego, %	66	38
Wskaźnik pCR wśród pacjentów z klirensem ctDNA, %	50	12
Wskaźnik pCR wśród pacjentów bez klirensu ctDNA, %	0	2
Wskaźnik nawrotu ctDNA, %	8	20
Wskaźnik nawrotu ctDNA wśród pacjentów z pCR, %	4	20
Wskaźnik nawrotu ctDNA wśród pacjentów bez pCR, %	14	21

Parametr	periNIVO (N=229)	neoCT (N=232)
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥3, %	32	25

6.4.4 Moro-Sibolot 2025

Publikacja Moro-Sibolot 2025 to abstrakt konferencyjny, przedstawiający wyniki badania CheckMate 77T z dłuższego czasu obserwacji (mediana obserwacji: 33,3 mies.). Spośród 461 zrandomizowanych pacjentów, 139 (61%) z grupy periNIVO i 149 (64%) z neoCT otrzymało przynajmniej 1 cykl terapii adjuwantowej. Odpowiednio 87 (38%) pacjentów z grupy badanej i 95 (41%) z grupy kontrolnej ukończyło 13 cykli terapii adjuwantowej. Charakterystyka wyjściowa była podobna we wszystkich ramionach leczenia u pacjentów, którzy ukończyli 13 lub <13 cykli leczenia uzupełniającego.

U pacjentów, którzy ukończyli 13 lub <13 cykli leczenia uzupełniającego, EFS od randomizacji, ostatecznej operacji lub ukończenia 13 cykli leczenia uzupełniającego faworyzowało periNIVO w porównaniu z neoCT (autorzy Moro-Sibolot 2025 podają, że w publikacji obecna jest tabela z wynikami potwierdzającymi powyższe stwierdzenie, jednak nie jest ona na dzień złożenia wniosku dostępna). U większego odsetka pacjentów leczonych periNIVO wystąpiły TRAE stopnia ≥3 we wszystkich cyklach leczenia w fazie neoadjuwantowej (zakres: 6,5-10,8) niż w fazie adjuwantowej (zakres: 0,0-2,6). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*, TRAE) stopnia ≥3 prowadzących do przerwania leczenia była niska zarówno w fazie neoadjuwantowej (zakres: 0,0-1,4 w grupie periNIVO vs zakres:0,0-2,0 w grupie neoCT), jak i adjuwantowej (zakres: 0,0-1,6; w grupie periNIVO vs 0 w grupie neoCT). Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia wynosiła 0,0-0,7% w grupie periNIVO i 0-0,7% w grupie neoCT oraz 0,0-1,7% i 0,0-0,9% odpowiednio w neoadjuwantowej terapii i adjuwantowej terapii. Pacjenci z grupy periNIVO zgłaszali częściej zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w porównaniu z grupą neoCT w fazie leczenia neoadjuwantowego (OR=1,34; 95%CI: 0,96; 1,87; p=0,08). Z kolei w trakcie trwania terapii adjuwantowej nie zaobserwowano różnicy między badanymi ramionami (OR=0,97; 95%CI: 0,58; 1,61; p=0,90).

Autorzy publikacji Moro-Sibolot 2025 podają, że w tej analizie eksploracyjnej periNIVO poprawił EFS w porównaniu z neoCT u pacjentów z resekcyjnym NDRP, niezależnie od tego, czy ukończyli 13 cykli adjuwantowej terapii. Leczenie z zastosowaniem adjuwantowego niwolumabu nie miało negatywnego wpływu na tolerancję i nie zwiększało uciążliwości TRAE. Wyniki te potwierdzają, że okołooperacyjny niwolumab jest odpowiednią opcją leczenia resekcyjnego NDRP.

7 Wnioski

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym wykazano, że zastosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNIVO), u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca i ekspresją PD-L1 ≥1%, wiąże się ze statystycznie istotną poprawą przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową (neoCT). Zgodnie z wynikami badania CheckMate 77T, leczenie periNIVO w porównaniu z neoCT powodowało redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia (progresji, nawrotu lub zgonu) o 47% oraz ryzyka zgonu o 39%. Dodatkowo, zastosowanie leczenia okołooperacyjnego z udziałem niwolumabu wiązało się z istotnie wyższym odsetkiem całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) oraz dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR).

Profil bezpieczeństwa leczenia periNIVO był możliwy do kontrolowania. Zgodnie z przewidywaniami dla schematu leczenia okołooperacyjnego, obejmującego fazę neoadjuwantową (skojarzenie chemioterapii z inhibitorem punktu kontrolnego) oraz fazę adjuwantową (monoterapia inhibitorem punktu kontrolnego), zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie otrzymującej niwolumab niż w grupie kontrolnej. Podczas leczenia okołooperacyjnego niwolumabem, ryzyko wystąpienia: jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 prowadzącego do przerwania leczenia, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem i prowadzącego do jego przerwania, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 związanego z leczeniem i prowadzącego do jego przerwania, jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, a także jakiegokolwiek ciężkiego zdarzenia niepożądanego stopnia ≥3 związanego z leczeniem, było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do leczenia neoadjuwantową chemioterapią.

[redacted]

Porównanie pośrednie pod względem bezpieczeństwa wykazało, że leczenie periNIVO nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia periPEM w zakresie wystąpienia zdarzenia niepożądanego 3.-5. stopnia nasilenia związanego z leczeniem, ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia związanego z leczeniem i zdarzenia niepożądanego prowadzące do zgonu związanego z leczeniem.

Wprowadzenie niwolumabu do praktyki klinicznej, jako opcji leczenia okołooperacyjnego u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zwiększy dostępność nowoczesnych terapii i pozwoli na lepsze dopasowanie strategii leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periNIVO w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.07.2025.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	79 567
2.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	6 158
3.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 151
4.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 309
5.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	90 326
6.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	7
7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	79 768
8.	"NSCLC"[Text Word]	72 101
9.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	10
10.	"lung carcinomas non small cell"[Text Word]	1
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	116 416
12.	"perioperative"[Text Word]	163 823
13.	"resected"[Text Word]	87 071
14.	#12 OR #13	248 625
15.	"Nivolumab"[MeSH Terms]	6 371
16.	"nivolumab"[Text Word]	12 275
17.	"Opdivo"[Text Word]	126
18.	"MDX-1106"[Text Word]	6
19.	"MDX 1106"[Text Word]	6
20.	"MDX1106"[Text Word]	6
21.	"ONO-4538"[Text Word]	25
22.	"ONO 4538"[Text Word]	25
23.	"ONO4538"[Text Word]	4
24.	"BMS-936558"[Text Word]	24
25.	"BMS 936558"[Text Word]	24
26.	"BMS936558"[Text Word]	19
27.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	12 294
28.	#11 AND #14 AND #27	81

Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periNIVO w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Embase na dzień 16.07.2025.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	258 407
2.	'nsclc':ti,ab,kw	136 375
3.	'non-small cell lung cancer':ti,ab,kw	150 155
4.	'non-small cell lung carcinoma':ti,ab,kw	9 521
5.	'nonsmall cell lung cancer':ti,ab,kw	6 879
6.	'non-small-cell lung carcinomas':ti,ab,kw	1 612

7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	277 886
8.	'perioperative':ab,ti,kw	235 079
9.	'resected':ab,ti,kw	135 973
10.	#8 OR #9	366 933
11.	'nivolumab'/exp	50 448
12.	nivolumab:ab,ti,kw	27 145
13.	opdivo:ab,ti,kw	345
14.	'mdx-1106':ab,ti,kw	39
15.	'mdx 1106':ab,ti,kw	39
16.	'mdx1106':ab,ti,kw	44
17.	'ono-4538':ab,ti,kw	176
18.	'ono 4538':ab,ti,kw	176
19.	'ono4538':ab,ti,kw	140
20.	'bms-936558':ab,ti,kw	238
21.	'bms 936558':ab,ti,kw	238
22.	'bms936558':ab,ti,kw	233
23.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	52 043
24.	#7 AND #10 AND #23	379
25.	#7 AND #10 AND #23 AND [embase]/lim	356

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periNIVO w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Cochrane na dzień 16.07.2025.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6 827
2.	(Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw	8 378
3.	(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	102
4.	(Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw	102
5.	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	8 199
6.	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	11 784
7.	(NSCLC):ti,ab,kw	13 068
8.	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	17 197
9.	(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	8 199
10.	(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	102
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	18 841
12.	(perioperative):ti,ab,kw	29 607
13.	(resected):ti,ab,kw	6 049
14.	#12 OR #13	35 274
15.	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	1 055
16.	(nivolumab):ti,ab,kw	3 523
17.	(opdivo):ti,ab,kw	177
18.	(mdx-1106):ti,ab,kw	20
19.	(mdx 1106):ti,ab,kw	20
20.	(ono-4538):ti,ab,kw	79
21.	(ono 4538):ti,ab,kw	79
22.	(ono4538):ti,ab,kw	0
23.	(bms-936558):ti,ab,kw	164
24.	(bms 936558):ti,ab,kw	164

25.	(bms936558):ti,ab,kw	50
26.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	3 539
27.	#11 AND #14 AND #26	56

8.2 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych komparatorów

Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periPEM w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.07.2025.

1.	"carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms]	79 567
2.	"non small cell lung carcinoma"[Text Word]	6 158
3.	"non small cell lung carcinomas"[Text Word]	1 151
4.	"nonsmall cell lung cancer"[Text Word]	3 309
5.	"non small cell lung cancer"[Text Word]	90 326
6.	"carcinomas non small cell lung"[Text Word]	7
7.	"carcinoma non small cell lung"[Text Word]	79 768
8.	"NSCLC"[Text Word]	72 101
9.	"lung carcinoma non small cell"[Text Word]	10
10.	"lung carcinomas non small cell"[Text Word]	1
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	116 416
12.	"perioperative"[Text Word]	163 823
13.	"resected"[Text Word]	87 071
14.	#12 OR #13	248 625
15.	"pembrolizumab"[Supplementary Concept]	5 036
16.	"pembrolizumab"[Text Word]	12 241
17.	"Keytruda"[Text Word]	192
18	"lambrolizumab"[Text Word]	23
19.	"MK-3475"[Text Word]	62
20.	"MK 3475"[Text Word]	54
21.	"MK3475"[Text Word]	2
22.	"SCH-900475"[Text Word]	2
23.	"SCH 900475"[Text Word]	0
24.	"SCH900475" [tw]	0
25.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	12 280
26.	"randomized controlled trial"[Publication Type]	643 212
27.	"controlled clinical trial"[Publication Type]	734 020
28.	"randomized"[tw]	1 143 517
29.	"drug therapy"[MeSH Subheading]	2 831 140
30.	"randomly"[tw]	465 298
31.	"trial"[tw]	1 542 037
32.	"groups"[tw]	3 001 651
33.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	6 657 013
34.	#11 AND#14 AND #25 AND #33	55

Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periPEM w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Embase na dzień 16.07.2025.

1.	'non small cell lung cancer'/exp	258 407
2.	'nsclc':ti,ab,kw	136 375
3.	'non-small cell lung cancer':ti,ab,kw	150 155
4.	'non-small cell lung carcinoma':ti,ab,kw	9 521
5.	'nonsmall cell lung cancer':ti,ab,kw	6 879
6.	'non-small-cell lung carcinomas':ti,ab,kw	1 612
7.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	277 886
8.	'perioperative':ab,ti,kw	235 079
9.	'resected':ab,ti,kw	135 973
10.	#8 OR #9	366 933
11.	'pembrolizumab'/exp	52 925
12.	pembrolizumab:ab,kw,ti	28 411
13.	keytruda:ab,kw,ti	687
14.	lambrolizumab:ab,kw,ti	37
15.	'mk-3475':ab,kw,ti	708
16.	'mk 3475':ab,kw,ti	708
17.	'mk3475':ab,kw,ti	727
18.	'sch-900475':ab,kw,ti	13
19.	'sch900475':ab,kw,ti	8
20.	'sch 900475':ab,kw,ti	13
21.	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	54 769
22.	#7 AND #10 AND #21	392
23.	#22 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	175
24.	#23 AND [embase]/lim	162

Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periPEM w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Cochrane na dzień 16.07.2025.

1.	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6 827
2.	(Non Small Cell Lung Carcinoma):ti,ab,kw	8 378
3.	(Carcinomas, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	102
4.	(Non-Small-Cell Lung Carcinomas):ti,ab,kw	102
5.	(Carcinoma, Non-Small-Cell Lung):ti,ab,kw	8 199
6.	(Nonsmall Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	11 784
7.	(NSCLC):ti,ab,kw	13 068
8.	(Non-Small Cell Lung Cancer):ti,ab,kw	17 197
9.	(Lung Carcinoma, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	8 199
10.	(Lung Carcinomas, Non-Small-Cell):ti,ab,kw	102
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	18 841
12.	(perioperative):ti,ab,kw	29 607
13.	(resected):ti,ab,kw	6 049
14.	#12 OR #13	35 274
15.	(pembrolizumab):ti,ab,kw	3 981
16.	(Keytruda):ti,ab,kw	266

17.	(lambrolizumab):ti,ab,kw	2
18.	(MK-3475):ti,ab,kw	424
19.	(MK 3475):ti,ab,kw	424
20.	(MK3475):ti,ab,kw	17
21.	(SCH-900475):ti,ab,kw	2
22.	(SCH 900475):ti,ab,kw	2
23.	(SCH900475):ti,ab,kw	10
24.	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	4 019
25.	#11 AND #14 AND #24	62

8.3 Skala AMSTAR

Tab. 64. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Chen 2024	He 2024	Li 2025	Meng 2024	Patel 2025	Wang 2025	Wu 2024	Zhang 2024
1. Czy badanie zaprojektowano a priori? Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu. *Uwaga: odpowiedź twierdząca – należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone? Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu. *Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.*	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie można odpowiedzieć	Tak	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury? Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rrejestrachbądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej. *Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Pytanie	Chen 2024	He 2024	Li 2025	Meng 2024	Patel 2025	Wang 2025	Wu 2024	Zhang 2024
zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura" liczy się jako uzupełniająca strategia).								
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia? Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badań niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiekolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp. *Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury" lub „literatury nieopublikowanej" należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIGLE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę". W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą", jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej" /nieopublikowanej literatury.*	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych? *Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie".*	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu? Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń). *Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Pytanie	Chen 2024	He 2024	Li 2025	Meng 2024	Patel 2025	Wang 2025	Wu 2024	Zhang 2024
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu? *Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski" lub „wysoki", o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej" lub „wysokiej" jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków? *Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.*	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników? W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi^2). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy. *Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj., jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.*	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. *publication bias*)? Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).	Tak	Nie	Nie (autorzy podają, że oceniono prawdopodobieństwoe tendencyjności publikacyjnej i że wyniki są dostępne w suplemencie, ale ich nie odnaleziono)	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Pytanie	Chen 2024	He 2024	Li 2025	Meng 2024	Patel 2025	Wang 2025	Wu 2024	Zhang 2024
Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.								
11. Czy uwzględniono konflikt interesów? Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach. *Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.*	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie
Podsumowanie wyników	8/11	8/11	6/11	7/11	8/11	7/11	8/11	8/11

8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
  - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepione lub badanie niezaślepione, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - badanie opisane jako niezaślepione; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
  - opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami > 10%, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego

- Ogólna jakość
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.5 Kryteria Cook'a

Tab. 66. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997).

Kryteria Cook'a	Chen 2024	He 2024	Li 2025	Meng 2024	Patel 2025	Wang 2025	Wu 2024	Zhang 2024
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

8.6 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Chen 2024	Chen K, Wang X, Yue R, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in perioperative patients with non-small cell lung cancer: a network meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. Frontiers in Immunology. 2024;15.
He 2024	He Z, Zhu Q, Xia X,, et al. Immunotherapy in operable non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis of efficacy between neoadjuvant immunochemotherapy and perioperative immunotherapy. Journal of Thoracic Disease. 2024;16(10):6699-712.
Li 2025	Li B, Gu Y, Zhao W, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant immunochemotherapy in resectable stage I-III non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. Clinical and Translational Oncology. 2025;27(4):1493-505.
Meng 2024	Meng Y, Zhang Q, Wu R, et al. Efficacy and safety of perioperative, neoadjuvant, or adjuvant immunotherapy alone or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2024;16.
Patel 2025	Patel AJ, Hemead H, Law J, et al. Impact of the timing of immunotherapy administration on overall survival for resectable non-small cell lung cancer (iACORN study): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. European Journal of Cancer. 2025;214.
Wang 2025	Wang L, Zheng G, Hu Y, et al. Comparative efficacy and safety of first-line neoadjuvant therapy for early-stage non-small cell lung cancer based on immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and network meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine. 2025;25(1).
Wu 2024	Wu Y, Hu L, Zhang S, Zhang H. The Value of Perioperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Pool- and Meta-Analysis. Technology in Cancer Research and Treatment. 2024;23.
Zhang 2024	Zhang W, Liang Z, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy followed by adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. Frontiers in Immunology. 2024;15.

8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Aguado 2022	Aguado C, Maestre UJ, Mielgo-Rubio X. Neoadjuvant immunotherapy in non-small-cell lung cancer: Times are changing and fast. World J Clin Oncol. 2022;13(9):758-61.	Brak cech przeglądu systematycznego
Aigner 2023	Aigner C, Pont BD, Hartemink K, et al. Surgical outcomes of patients with resectable non-small-cell lung cancer receiving neoadjuvant immunotherapy with nivolumab plus relatlimab or nivolumab: Findings from the prospective, randomized, multicentric phase II study NEOpredict-Lung. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):8500.	Niewłaściwa interwencja
Aredo 2024	Aredo JV, Wakelee HA. Top advances of the year: Perioperative therapy for lung cancer. Cancer. 2024;130(17):2897-903.	Brak pełnego tekstu
Bai 2020	Bai R, Li L, Chen X, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy: Opening New Horizons for Patients With Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer. Frontiers in Oncology. 2020;10.	Niewłaściwa interwencja
Bogatsa 2024	Bogatsa E, Lazaridis G, Stivanaki C, Timotheadou E. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Resectable NSCLC. Cancers. 2024;16(9).	Brak cech przeglądu systematycznego

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Borgeaud 2023	Borgeaud M, Friedlaender A, Addeo A. Bringing immune-checkpoint inhibitors earlier in the management of non-small cell lung cancer. Translational Lung Cancer Research. 2023;12(11):2353-8.	Brak cech przeglądu systematycznego
Bošković 2023	Bošković L. PERIOPERATIVE IMMUNOTHERAPY FOR NSCLC. Libri Oncologici. 2023;51:27-8.	Brak pełnego tekstu
Brazel 2024	Brazel D, Nagasaka M. Checkmate 77T: Perioperative chemoimmunotherapy outperforms in early-stage NSCLC. Med. 2024;5(8):852-5.	Brak pełnego tekstu
Cascone 2021	Cascone T. Neoadjuvant immunotherapy for operable non-small cell lung cancer: Lessons learned and current challenges. Cancer Research. 2021;81(13 SUPPL).	Brak cech przeglądu systematycznego
Cascone 2024	Cascone T, Spicer JD, Provencio Pulla M. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. Reply. N Engl J Med. 2024;391(6):573-4.	Brak cech przeglądu systematycznego
Cascone 2025	Cascone T, William WN. Perioperative nivolumab results in favourable long-term outcomes in patients with locally advanced resectable non-small-cell lung cancer: Lung cancer. Nature Reviews Clinical Oncology. 2025;22(2):81-2.	Brak cech przeglądu systematycznego
Chiu 2021	Chiu LC, Lin SM, Lo YL, et al. Immunotherapy and vaccination in surgically resectable non-small cell lung cancer (Nsclc). Vaccines. 2021;9(7).	Brak cech przeglądu systematycznego
Cottrell 2018	Cottrell TR, Stein JE, Chaft JE, et al. Pathologic features of response to neoadjuvant anti-PD-1 in resected non-small cell lung carcinoma (NSCLC): A proposal for quantitative immune-related pathologic response criteria (irPRC). Cancer Research. 2018;78(13).	Brak cech przeglądu systematycznego
D'Aiello 2024	D'Aiello A, Stiles B, Ohri N, et al. Perioperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Practical Application of Emerging Data and New Challenges. Clinical Lung Cancer. 2024;25(3):197-214.	Brak cech przeglądu systematycznego
Du 2025	Du Z, Chen S, Qin Y, et al. Efficacy and Safety of Perioperative Immunotherapy for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Current Oncology. 2025;32(3).	Brak wyników dla analizowanej interwencji
El Osta 2023	El Osta B, Ababneh O. Is It Prime Time for Perioperative Therapy in Patients With Resectable NonâĀ €Ā "Small-Cell Lung Cancer? JCO Oncology Practice. 2023;19(9):685-7.E	Brak pełnego tekstu
Garassino 2024	Garassino MC, Torri V. Neoadjuvant or Perioperative Approach in Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2024;390(19):1816-8.	Brak cech przeglądu systematycznego
Ge 2022	Ge S, Huang C. Immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant therapy of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thoracic Disease. 2022;14(2):333-42.	Niewłaściwa interwencja
Grant 2023	Grant C, Hagopian G, Nagasaka M. Neoadjuvant therapy in non-small cell lung cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2023;190.	Brak cech przeglądu systematycznego
Han 2023	Han R, Zhang Y, Wang T, et al. Tumor immune microenvironment predicts the pathologic response of neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small-cell lung cancer. Cancer Science. 2023;114(6):2569-83.	Niewłaściwa interwencja
Horinouchi 2018	Horinouchi H. Current topics of immune checkpoint inhibitors in perioperative and locally advanced non-small cell lung cancer. Annals of Oncology. 2018;29:VII15.	Brak cech przeglądu systematycznego
Hsu 2024	Hsu R, Arter ZL, Poei D, Benjamin DJ. A narrative review on perioperative systemic therapy in non-small cell lung cancer. Explor Target Antitumor Ther. 2024;5(4):931-54.	Brak cech przeglądu systematycznego

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Huang 2021	Huang Z, Wu Z, Qin Y, et al. Perioperative safety and feasibility outcomes of stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer following neoadjuvant immunotherapy or neoadjuvant chemotherapy: A retrospective study. Annals of Translational Medicine. 2021;9(8).	Niewłaściwa interwencja
Jakopović 2021	Jakopović M, Marušić A, Madžarac G, et al. Novelties in adjuvant and neodjuvant treatment of NSCLC. Libri Oncologici. 2021;49(SUPPL 1):16-7.	Brak pełnego tekstu
Jin 2024	Jin J, Burns TF. The landscape of perioperative immunotherapy in non-small cell lung cancer: what have we learned from the AEGEAN trial? Chinese Clinical Oncology. 2024;13(4).	Brak cech przeglądu systematycznego
Lochrin 2023	Lochrin SE, Forde PM. Neoadjuvant Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2023;21(8):415-23.	Brak pełnego tekstu
Marchal 2025	Marchal C, Eberst G, Calais F, et al. Perioperative immunotherapy strategies for resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2025;5(5):Cd015819.	Niewłaściwy typ badania
Mei 2024	Mei T, Zhou Q, Gong Y. Comparison of the Efficacy and Safety of Perioperative Immunochemotherapeutic Strategies for Resectable Non-small Cell Lung Cancer: a Systematic Review and Network Meta-analysis. Clinical Oncology. 2024;36(2):107-18.	Niewłaściwa interwencja
Metzenmacher 2024	Metzenmacher M, Brückl W, Büttner R, et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus platinum- based chemotherapy in patients with non-metastatic resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): The German non-interventional NENI study. Pneumologie. 2024;78:S103.	Brak cech przeglądu systematycznego
Moloney 2024	Moloney C, Demir T, Chung LIY, et al. Comparing rates of immune checkpoint inhibitor toxicity in different treatment settings (neoadjuvant, adjuvant, and palliative) in non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis of phase III clinical trials. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16).	Brak pełnego tekstu
Morse 2016	Morse MA. Immunotherapy for Resected Pulmonary Metastases. Thoracic Surgery Clinics. 2016;26(1):69-78.	Brak pełnego tekstu
Phillips 2025	Phillips WJ, Jackson A, Kidane B, et al Immunotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Practical Guide of Current Controversies. Clinical Lung Cancer. 2025;26(3):179-90.	Brak cech przeglądu systematycznego
Shields 2024	Shields MD, Lovly CM. Refining neoadjuvant immunotherapy for resectable lung cancer. Nature Medicine. 2024;30(6):1535-6.	Brak cech przeglądu systematycznego
Sobrero 2024	Sobrero S, Vaisitti F, Leo F. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;391(6):572-3.	Brak cech przeglądu systematycznego
Soh 2025	Soh J. Perioperative immunochemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: insights on the path forward. Translational Lung Cancer Research. 2025;14(5):1882-6.	Niewłaściwy typ badania
Sorscher 2024	Sorscher S. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;391(6):573.	Brak cech przeglądu systematycznego
Tian 2024	Tian Y, Liu Z, Pan H, et al. Perioperative immune checkpoint blockades improve prognosis of resectable non-small cell lung cancer. European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 2024;65(4).	Niewłaściwa interwencja
Uprety 2023	Uprety D, West HJ. Perioperative Therapy for Resectable Non Small-Cell Lung Cancer: Weighing Options for the Present and Future. JCO Oncology Practice. 2023;19(7):403-9.	Brak pełnego tekstu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Verma 2023	Verma S, Vincent M, Breadner D, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;389(16):1534-5.	Brak cech przeglądu systematycznego
Weissferdt 2023	Weissferdt A, Leung CH, Sepesi B, et al. 2334P Pathologic patterns following different neoadjuvant therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology. 2023;34:S1191.	Niewłaściwa interwencja
Yu 2024	Yu A, Fu F, Li X, et al. Perioperative immunotherapy for stage II-III non-small cell lung cancer: a meta-analysis base on randomized controlled trials. Frontiers in Oncology. 2024;14.	Niewłaściwa interwencja
Zhou 2024	Zhou S, Horita N, Shao T, Harrington M, Fujiwara Y. Endocrine adverse events in patients with cancer receiving perioperative immune checkpoint blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2024;16.	Niewłaściwa interwencja

8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
Badanie główne	
Cascone 2024	Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2024;390(19):1756-69.
clinicaltrials.gov	
NCT04025879	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04025879?term=NCT04025879&rank=1
Abstrakty konferencyjne do badania głównego opisujące dodatkową skuteczność i/lub bezpieczeństwo	
Awad 2024	Awad M, Cascone T, Spicer J, et al. LBA2 Clinical outcomes with perioperative nivolumab (NIVO) in patients (PTS) with resectable NSCLC from the phase III CheckMate 77T study. ESMO Open. 2024;9.
He 2024a	He J, Wu L, Gao Y, et al. Perioperative nivolumab (NIVO) in patients (pts) with resectable stage II-IIIB NSCLC: CheckMate 77T Chinese population analysis. Annals of Oncology. 2024;35:S1616.
Moro-Sibilot 2025	Moro-Sibilot D, Cascone T, Awad M, et al. Outcomes by treatment (tx) cycles (cyc) with perioperative nivolumab (NIVO) in patients (pts) with resectable NSCLC from CheckMate 77 T study. 2025. p. S100-S2.
Pulla 2024	Provencio Pulla M, Awad M, Cascone T, et al. LBA50 Perioperative nivolumab (NIVO) v placebo (PBO) in patients (pts) with resectable NSCLC: Clinical update from the phase III CheckMate 77T study. 2024. p. S1239-S40.
Spicer 2024	Spicer J, Pulla MP, Awad M, et al. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from CheckMate 77T: Neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) followed by adjuvant NIVO in resectable NSCLC. ESMO Open. 2024;9.

8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Cascone 2020	Cascone T, Provencio M, Sepesi B, et al. Checkmate 77T: A phase III trial of neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) followed by adjuvant nivo in resectable early-stage NSCLC. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15).	Abstrakt konferencyjny z badania CheckMate 77T
Cascone 2023	Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. LBA1 CheckMate 77T: Phase III study comparing neoadjuvant nivolumab	Abstrakt konferencyjny z badania CheckMate 77T z

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	(NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II-IIIb NSCLC. Annals of Oncology. 2023;34:S1295.	krótszego czasu obserwacji
Dasai 2025	Desai A, Schwed K, Kalesinskas L, et al. Clinical Outcomes of Perioperative Immunotherapy in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Network Open. 2025.	Brak wyników dla analizowanej terapii
Deutsch 2025	Deutsch JS, Cimino-Mathews A, Thompson E, et al. Associations between percent residual viable tumor (%RVT) and efficacy with perioperative nivolumab (NIVO) for resectable NSCLC in CheckMate 77T. Cancer Research. 2025;85(8).	Abstrakt konferencyjny do badania CheckMate 77T, określenie przydatności parametru %RVT jako zastępczego wskaźnika dla EFS
Gibson 2024	Gibson AJ, Dean ML, Litt I, Navani V. Neoadjuvant Chemoimmunotherapy (CIT) In Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Real-World Treatment Patterns and Surgical Outcomes. 2024. p. S543.	Brak pełnego tekstu
Gil 2025	Gil-Sierra MD, Moreno Ramos C, Briceño-Casado MDP, et al. CHARACTERISTICS OF PERIOPERATIVE IMMUNOTHERAPY CLINICAL TRIALS IN NON-SMALLCELL LUNG CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW. European Journal of Hospital Pharmacy. 2025;32:A11-A2.	Abstrakt konferencyjny
Girard 2025	Girard N, Thomas Q, Godbert B, et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy (chemo) and nivolumab (NIVO) in resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from a French multicenter real-world (rw) retrospective study. 2025. p. S137-S8.	Abstrakt konferencyjny
Kagimoto 2021	Kagimoto A, Tsutani Y, Mimae T, et al. Preoperative nivolumab to evaluate pathological response in patients with stage i non-small cell lung cancer: A study protocol of phase II trial (POTENTIAL). BMJ Open. 2021;11(3).	Niewłaściwa populacja (pacjenci w I stadium zaawansowania)
Provencio 2019	Provencio M, Nadal E, Insa A, Campelo RG, Casal J, Domine M, et al. OA13.05 NADIM Study: Updated Clinical Research and Outcomes. Journal of Thoracic Oncology. 2019;14(10):S241.	Niewłaściwa interwencja (badanie NADIM, niewłaściwa liczba cykli leczenia)
Provencio 2023	Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;389(6):504-13.	Niewłaściwa interwencja (badanie NADIM II, niewłaściwa liczba cykli leczenia)
Provencio 2024	Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Perioperative chemotherapy and nivolumab in non-small-cell lung cancer (NADIM): 5-year clinical outcomes from a multicentre, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2024;25(11):1453-64.	Niewłaściwa interwencja (badanie NADIM, niewłaściwa liczba cykli leczenia)
Provencio-Pulla 2022	Provencio-Pulla M, Nadal E, Larriba JLG, et al. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable stage IIIA NSCLC: Primary endpoint results of pathological complete response (pCR) from phase II NADIM II trial. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16).	Niewłaściwa interwencja (badanie NADIM II, niewłaściwa liczba cykli leczenia)
Yang 2024	Yang Z, Wang S, Yang H, et al. Treatment patterns and clinical outcomes of patients with resectable non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant immunochemotherapy: A large-scale, multicenter, real-world study (NeoR-World). Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2024;168(4):1245-58.e17.	Niewłaściwa interwencja
Zhou 2023	Zhou S, Liu Y, Liu K, et al. Comparison of neoadjuvant chemoimmunotherapy and chemotherapy alone for resectable stage III non-small cell lung cancer: a real-world cohort study. Frontiers in Immunology. 2023;14.	Niewłaściwa interwencja

8.10 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych okołooperacyjnego pembrolizumabu

Kod badania	Referencja
Badanie główne	
Spicer 2024a	Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2024;404(10459):1240-52.
Wakelle 2023	Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;389(6):491-503.
clinicaltrials.gov	
NCT03425643	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03425643?term=keynote-671&rank=1

8.11 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych okołooperacyjnego pembrolizumabu

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Fernando 2018	Fernando HC, Yang J, Ferraro GL, Keller SM. Randomized, double-blind phase 3 study evaluating neoadjuvant platinum-based chemotherapy with perioperative pembrolizumab or placebo in resectable stage IIB or IIIA NSCLC: KEYNOTE-671. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(15).	Abstrakt konferencyjny
Garassino 2024	Garassino MC, Gao S, Liberman M, et al. 1210P Neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) plus chemotherapy and adjuvant pembro or pbo for early stage NSCLC: subgroup analyses of the phase III KEYNOTE-671 study. Annals of oncology. 2024;35:S778-S9.	Abstrakt konferencyjny
Garassino 2024a	Garassino MC, Wakelee HA, Spicer J, et al. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from the randomized, double-blind phase 3 KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage nonsmall- cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16).	Abstrakt konferencyjny, wyniki HRQoL
Majem 2024	Majem M, Garassino MC, Zhao G, et al. LBA3 Perioperative pembrolizumab (pembro) plus neoadjuvant chemotherapy (chemo) in early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC): A 4-year update of KEYNOTE-671. 2024.	Abstrakt konferencyjny
Spicer 2023	Spicer JD, Gao S, Liberman M, et al. LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). Annals of Oncology. 2023;34:S1297-S8.	Abstrakt konferencyjny
Stiles 2024	Stiles B, Chudgar NP, Hu X, Kao YH, Arunachalam A, Shariati NM. Surgical Factors and Adjuvant Therapy Use after Neoadjuvant Therapy for Patients with Resected Stage II-IIIB(N2) NSCLC. 2024. p. S542.	Niewłaściwy typ badania
Tsuboi 2020	Tsuboi M, Luft A, Ursol G, et al. Perioperative pembrolizumab + platinum-based chemotherapy for resectable locally advanced non-small cell lung cancer: The phase III KEYNOTE-671 study. Annals of Oncology. 2020;31:S801-S2.	Abstrakt konferencyjny
Wakelle 2023a	Wakelee HA, Liberman M, Kato T, et al. KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or	Abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(17).	
Wood 2025	Wood C, Lyniv L, Isaacs JM, et al. Perioperative pembrolizumab in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety, efficacy, and exploratory biomarker analysis. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2025;13(2).	Niewłaściwy typ badania

8.12 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy

8.12.1 Skala sprawności ECOG

Stopień sprawności	Definicja
0	sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	zgon

8.12.2 Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych RECIST 1.1

Poniżej przedstawiono definicje zmian mierzalnych i niemierzalnych wg RECIST 1.1 (Tab. 67), kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych oraz definicje najlepszej ogólnej odpowiedzi na leczenie (Tab. 68, Tab. 69).

Tab. 67. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Parametr	Definicja
Zmiany mierzalne	- zmiany o wielkości ≥10 mm w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy <5 mm), - pomiar suwmiarką ≥10 mm w badaniu klinicznym (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką, należy odnotować jako niemierzalne) - węzły chłonne ≥15 mm: zmiany mierzalne w osi krótkiej w badaniu tomografii komputerowej (przy grubości warstwy < 5 mm. Pomiar początkowy i podczas obserwacji dotyczy wyłącznie osi krótkiej.
Zmiany niemierzalne	- wszystkie inne zmiany, w tym małe zmiany (najdłuższa średnica < 10 mm lub patologiczne węzły chłonne z krótszą osią ≥ 10 mm ale < 15 mm), - zmiany kostne, zapalenie opon miękkich, wodobrzusze, wysięk opłucnowy/osierdziowy, zapalenie naczyń chłonnych skóry/płuc, zapalna choroba piersi i guzy brzuszne (nie będące w obserwacji w badaniach CT, MRI lub PET).

Tab. 68. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018).

Odpowiedź na leczenie	Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe
całkowita odpowiedź (ang. *complete response*, CR)	- zniknięcie wszystkich zmian będących celem leczenia - wszelkie patologiczne węzły chłonne, niezależnie od tego, czy są to zmiany docelowe, muszą mieć redukcję w osi krótkiej do <10 mm	- zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja poziomu markera nowotworowego, - wszystkie węzły chłonne muszą mieć niepatologiczną wielkość (<10 mm oś krótka)
częściowa odpowiedź (ang. *partial response*, PR)	- ≥30% zmniejszenie sumy średnic docelowych zmian, przyjmując jako odniesienie sumę średnic	- nd
brak całkowitej odpowiedzi i/lub brak progresji (ang. *non-CR/non-PD*)	- nd	- utrzymywanie się jednej lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie poziomu markera nowotworowego powyżej normy
progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD)	- ≥20% wzrost sumy średnic docelowych zmian chorobowych, przyjmując jako odniesienie najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje sumę wyjściową, jeśli jest najmniejsza w badaniu), - oprócz względnego wzrostu o ≥20%, bezwzględny wzrost musi wynosić ≥5 mm lub pojawienie się co najmniej jednej nowej zmiany albo jednoznaczna progresja zmian niedocelowych	- pojawienie się jednej lub więcej nowych zmian i/lub jednoznaczne progresja istniejących zmian nie docelowych. Jednoznaczna progresja zwykle nie powinna przebijać statusu docelowej zmiany. Musi być reprezentatywna dla ogólnej zmiany stanu choroby, a nie dla pojedynczego wzrostu zmiany.
Stabilna choroba (ang. *stable disease*, SD)	- brak spełnienia kryteriów PR lub PD.	- nd

Tab. 69. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009).

Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany docelowej	Ocena odpowiedzi na leczenie zmiany niedocelowej	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź*
CR	CR	Brak	**CR**
CR	Non-CR/non-PD	Brak	**PR**
CR	Nie oceniane	Brak	**PR**
PR	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	**PR**
SD	Non-CR/non-PD/nie oceniane	Brak	**SD**
PD	Jakakolwiek	Występują/brak	**PD**
Jakakolwiek	PD	Występują/brak	**PD**
Jakakolwiek	Jakakolwiek	Występują	**PD**

* w wyjątkowych okolicznościach jednoznaczna progresja w zmiana niebędących zmianami docelowymi może być uznana za progresję choroby

8.12.3 Kwestionariusz NSCLC-SAQ

Poniżej przedstawiono pytania z kwestionariusza NSCLC-SAQ pozwalający na ocenę jakości życia (NSCLC-SAQ 2025).

Domain	Item
Cough	1. How would you rate your coughing at its worst...?
Pain	2. How would you rate the worst pain in your chest...?
	3. How would you rate the worst pain in areas other than your chest...?
Dyspnea	4. How often did you feel short of breath during usual activities...?
Fatigue	5. How often did you have low energy...?
	6. How often did you tire easily...?
Appetite	7. How often did you have a poor appetite over the last 7 days?

8.12.4 Kwestionariusz FACT-L

Poniżej zamieszczono angielską wersję kwestionariusza jakości życia pacjentów z nowotworami płuc *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung* (FACIT 2025).

FACT-L (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

	PHYSICAL WELL-BEING	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

	SOCIAL/FAMILY WELL-BEING	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	*Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box and go to the next section.*	☐				
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

FACT-L (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

	EMOTIONAL WELL-BEING	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

	FUNCTIONAL WELL-BEING	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

FACT-L (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

	ADDITIONAL CONCERNS	Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
B1	I have been short of breath	0	1	2	3	4
C2	I am losing weight	0	1	2	3	4
L1	My thinking is clear	0	1	2	3	4
L2	I have been coughing	0	1	2	3	4
B5	I am bothered by hair loss	0	1	2	3	4
C6	I have a good appetite	0	1	2	3	4
L3	I feel tightness in my chest	0	1	2	3	4
L4	Breathing is easy for me	0	1	2	3	4
Q1	Have you ever smoked? No ___ Yes ___ If yes:					
L5	I regret my smoking	0	1	2	3	4

8.12.5 Kwestionariusz EQ-5D-3L

Poniżej zamieszczono angielską przykładową wersję kwestionariusza jakości życia pacjentów składającego się z 2 części: systemu opisowego EQ-5D i wizualnej skali analogowej EQ (EQ VAS) (EQ-5D-3L 2025).

Under each heading, please tick the ONE box that best describes your health TODAY.

MOBILITY

I have no problems in walking about ❑

I have some problems in walking about ❑

I am confined to bed ❑

SELF-CARE

I have no problems with self-care ❑

I have some problems washing or dressing myself ❑

I am unable to wash or dress myself ❑

USUAL ACTIVITIES (*e.g. work, study, housework, family or leisure activities*)

I have no problems with performing my usual activities ❑

I have some problems with performing my usual activities ❑

I am unable to perform my usual activities ❑

PAIN / DISCOMFORT

I have no pain or discomfort ❑

I have moderate pain or discomfort ❑

I have extreme pain or discomfort ❑

ANXIETY / DEPRESSION

I am not anxious or depressed ❑

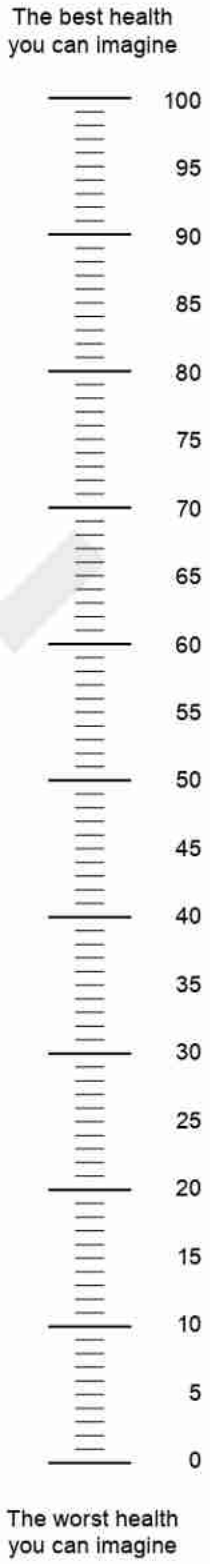
I am moderately anxious or depressed ❑

I am extremely anxious or depressed ❑

SAMPLE

- We would like to know how good or bad your health is TODAY.
- This scale is numbered from 0 to 100.
- 100 means the best health you can imagine.
  0 means the worst health you can imagine.
- Mark an X on the scale to indicate how your health is TODAY.
- Now, please write the number you marked on the scale in the box below.

YOUR HEALTH TODAY = ☐



SAMPLE

8.12.6 Kwestionariusz PROMIS Physical Function Short-Form 8c

Poniżej przedstawiono angielską wersję kwestionariusza PROMIS Physical Function Short-Form 8c (Peipert 2022).

Table S1. PROMIS Short Form v2.0 – Physical Function 8c Items		
Item ID	**Content**	**Response Options**
PFA9	Are you able to bend down and pick up clothing from the floor?	"Without any difficulty," "With a little difficulty, "With some difficulty," "With much difficulty," "Unable to do"
PFA15	Are you able to stand up from an armless straight chair?	"Without any difficulty," "With a little difficulty, "With some difficulty," "With much difficulty," "Unable to do"
PFA16r1	Are you able to dress yourself, including tying shoelaces and buttoning your clothes?	"Without any difficulty," "With a little difficulty, "With some difficulty," "With much difficulty," "Unable to do"
PFA21	Are you able to go up and down stairs at a normal pace?	"Without any difficulty," "With a little difficulty, "With some difficulty," "With much difficulty," "Unable to do"
PFA23	Are you able to go for a walk of at least 15 minutes?	"Without any difficulty," "With a little difficulty, "With some difficulty," "With much difficulty," "Unable to do"
PFA55	Are you able to wash and dry your body?	"Without any difficulty," "With a little difficulty, "With some difficulty," "With much difficulty," "Unable to do"
PFA1	Does your health now limit you in doing vigorous activities, such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports?	"Not at all," "Very little," "Somewhat," "Quite a lot," "Cannot do"
PFB50	How much difficulty do you have doing your daily physical activities, because of your health?	"No difficulty at all," "A little bit of difficulty," "Some difficulty," "A lot of difficulty," "Can't do because of health"

8.13 Przegląd systematyczny badań klinicznych pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym

8.13.1 Metodyka

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenia adjuwantowe:

- MEDLINE (PubMed): do 16.07.2025,
- EMBASE (EMBASE.com): do 16.07.2025,
- Cochrane Library: do 16.07.2025.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,

- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza ([redacted]) a następnie sprawdzona przez drugiego ([redacted]). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.2). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([redacted]).

Kryteria kwalifikacji badań, strategia ekstrakcji danych, metody oceny wiarygodności i użyteczności badań, metody syntezy danych oraz metody porównania pośredniego są zgodne z opisanymi w rozdziale 3, z tym wyjątkiem, że do analizy włączano tylko badania RCT.

8.13.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań okołooperacyjnego pembrolizumabu w leczeniu pacjentów z operacyjnym NDRP oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([redacted]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([redacted]).

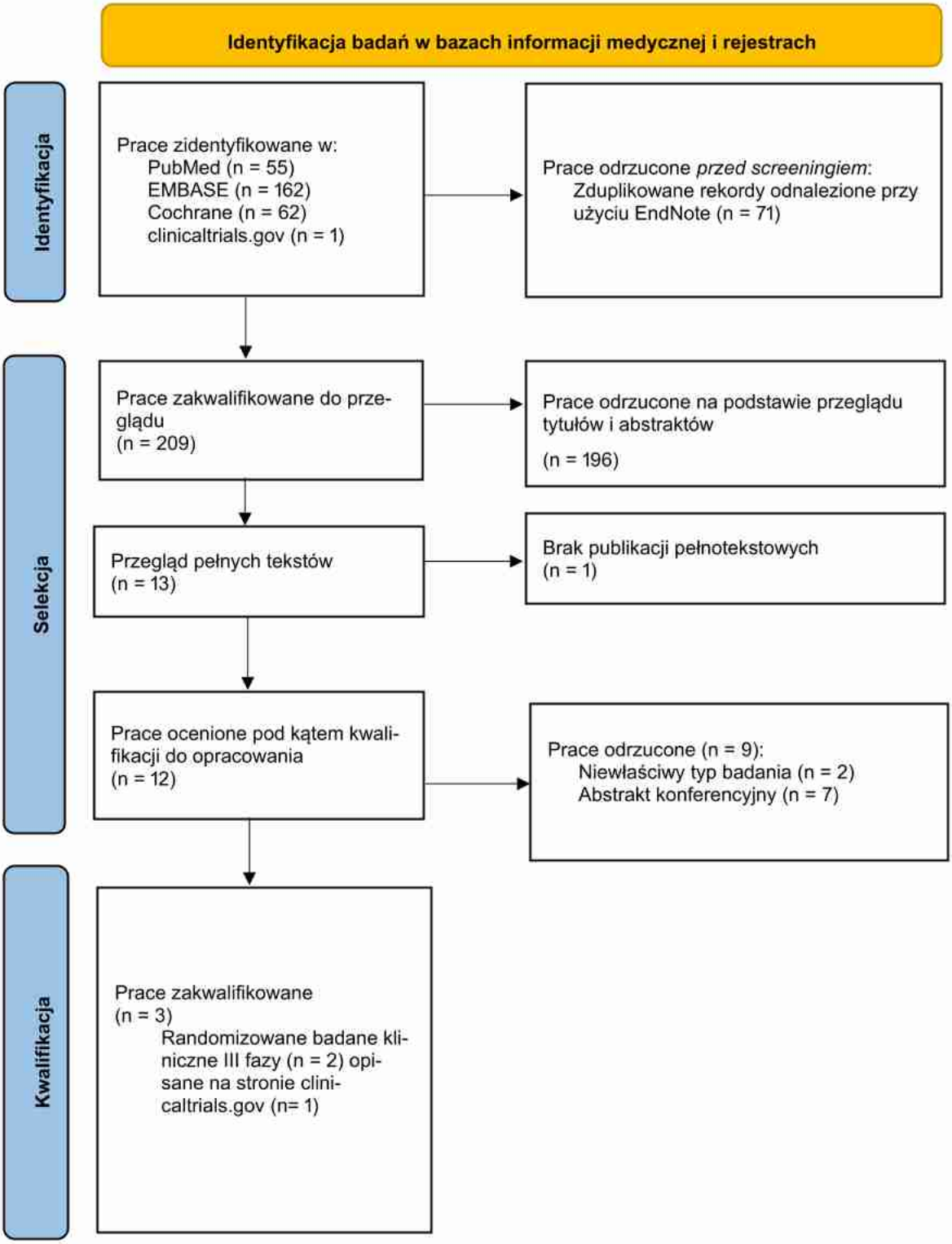
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących okołooperacyjnego pembrolizmabu przedstawiono na Ryc. 18.

Do dnia 16.07.2025 r. zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego pembrolizumabu w porównaniu z samą chemioterapią w leczeniu operacyjnego NDRP (KEYNOTE-671), opisane w:

- 2 artykułach z czasopism recenzowanych (Wakelee 2023 – publikacja główna, Spicer 2024a);
- 1 rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov – NCT03425643.

Włączone badania komparatora zestawiono w aneksie 8.10, z kolei odrzucone, wraz z przyczynami odrzucenia, w aneksie 8.11.

Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla komparatora włączonego do opracowania (PRISMA 2020).



8.13.3 Charakterystyka badań komparatora włączonego do analizy

8.13.3.1 Metodologia badań komparatora włączonych do analizy

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne – KEYNOTE-671. Było to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy, porównujące okołooperacyjne leczenie pembrolizumabem z wyłączną chemioterapią w leczeniu dorosłych chorych z operacyjnym NDRP w stadium zaawansowania II, IIIA lub IIIB.

W wyniku randomizacji zakwalifikowani pacjenci zostali równomiernie (w stosunku 1:1) przydzieleni do jednej z dwóch grup terapeutycznych. W fazie leczenia neoadjuwantowego otrzymywali oni 4 cykle dożylnego pembrolizumabu w dawce 200 mg co 3 tygodnie lub placebo, w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową. Schemat chemioterapii obejmował cisplatynę i gemcytabinę u chorych z rakiem płaskonabłonkowym oraz cisplatynę i pemetreksed u pacjentów z innym typem histologicznym. Zabieg operacyjny należało przeprowadzić zgodnie z lokalnymi wytycznymi, nie później niż 20 tygodni po pierwszej dawce neoadjuwantowego leczenia (pembrolizumab lub placebo z chemioterapią). U wybranych pacjentów zastosowano również radioterapię, jednak nie mogła być ona prowadzona w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia neoadjuwantowego. Fazę leczenia adjuwantowego rozpoczynano nie wcześniej niż 4 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po operacji. W jej trakcie pacjenci otrzymywali pembrolizumab lub placebo w dawce 200 mg co trzy tygodnie, maksymalnie przez 13 cykli.

Do badania zakwalifikowano łącznie 797 pacjentów. W grupie badanej (okołooperacyjny pembrolizumab, periPEM) 397 (49,8%) pacjentów przeszło leczenie neoadjuwantowe z pembrolizumabem i chemioterapią, a następnie operację oraz terapię adjuwantową pembrolizumabem. W grupie kontrolnej (placebo w skojarzeniu z chemioterapią, neoCT) 400 (50,2%) pacjentów otrzymało placebo w fazie neoadjuwantowej wraz z chemioterapią, a po zabiegu chirurgicznym – placebo w fazie adjuwantowej.

Leczenie było kontynuowane do momentu osiągnięcia maksymalnej liczby zaplanowanych cykli lub do wystąpienia osiągnięcia maksymalnej liczby podań lub do wystąpienia progresji bądź nawrotu choroby, pojawienia się niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, decyzji badacza o przerwaniu leczenia, wycofania zgody przez pacjenta lub z innych przyczyn, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Populację docelową, w której oceniano skuteczność okołooperacyjnego pembrolizumabu (populacja określona jako ITT – ang. *intention-to-treat*), stanowili wszyscy pacjenci losowo przydzieleni do grupy leczenia. Populację, w której oceniono bezpieczeństwo określono jako *as treated* i zdefiniowano ją jako: wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

Do niniejszej analizy klinicznej, o ile było to możliwe, włączano dane dotyczące wyłącznie pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosiła ≥1%.

Wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-671 przedstawiono na podstawie 2 publikacji pełnotekstowych: Wakelee 2023 (data odcięcia danych: 29.07.2022, pierwsza analiza pośrednia) i Spicer 2024a (data odcięcia danych: 10.07.2023, druga analiza pośrednia).

Bezpieczeństwo zostało opisane na podstawie 2 publikacji pełnotekstowych: Wakelee 2023 (data odcięcia danych: 29.07.2022, pierwsza analiza pośrednia) i Spicer 2024a (data odcięcia danych: 10.07.2023, druga analiza pośrednia).

Charakterystykę badania KEYNOTE-671 przedstawiono w Tab. 70 i Tab. 71.

Tab. 70. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego pembrolizumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków*	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
KEYNOTE-671	222 centra badawcze w 25 krajach (Stany Zjednoczone, Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Kanada, Chiny, Estonia, Francja, Niemcy, Irlandia, Włochy, Japonia, Republika Korei, Łotwa, Litwa, Malezja, Polska, Rumunia, Rosja, Afryka Południowa, Hiszpania, Tajwan, Ukraina, Wielka Brytania)*	797 (z czego 508 (63,7%) wykazywało ekspresję PD-L1 ≥1%)	Pierwsza analiza pośrednia (data odcięcia danych 29 lipca 2022): mediana czasu obserwacji 25,2 mies. (zakres: 7,5-50,6) Druga analiza pośrednia (data odcięcia danych 10 lipca 2023): mediana czasu obserwacji 36,6 mies. (zakres: 18,8-62,0)	Dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym, potwierdzonym histologicznie II, IIIA lub IIIB stopniem zaawansowania NDRP	W leczeniu neoadjuwantowym pembrolizumab skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny a następnie po resekcji w leczeniu adjuwantowym monoterapia pembrolizumabem (N=397)	W leczeniu neoadjuwantowym chemioterapia oparta na związkach platyny a następnie po resekcji w leczeniu adjuwantowym placebo (N=400)	409 (51,3%)**	RCT III fazy, podwójnie zaślepione, kontrolowane

* Informacje zaczerpnięte ze strony clinicaltrials.gov;

** Pod uwagę wzięto wszystkich pacjentów, którzy z dowolnych przyczyn nie ukończyli leczenia adjuwantowego.

Tab. 71. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego pembrolizumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP — cd.

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
KEYNOTE-671	II A	Opisanie	Tak	*superiority*	ITT (skuteczność) *as treated* (bezpieczeństwo)	Merck Sharp and Dohme

* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r.

8.13.3.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-671 przedstawione zostały odpowiednio w Tab. 72 i Tab. 73. Badanie KEYNOTE-671 było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją i charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich domenach.

Tab. 72. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
KEYNOTE-671	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1, przy użyciu skomputeryzowanego interaktywny system odpowiedzi (ang. *interactive response technology*, IRT), do otrzymania okołooperacyjnego pembrolizumabu lub chemioterapii. Randomizacja była stratyfikowana zgodnie ze stadium choroby (II lub III), histologią guza (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy), ekspresją programowanego ligandu śmierci 1 (PD-L1) w guzie (<50% vs. ≥50%) oraz regionem geograficznym (Azja Wschodnia vs inne).	Badanie podwójnie zaślepione z zaślepieniem wewnętrznym. Pembrolizumab i placebo były przygotowywane i/lub wydawane pod taką samą postacią i o takiej samej barwie (próbek nie dało się rozróżnić).	Uczestnik, badacz i personel lub delegaci zaangażowani w podawanie badanego leku nie byli świadomi przydzielonych im zadań grupowych.	Uczestnik, badacz i personel lub delegaci zaangażowani w ocenę kliniczną uczestników nie byli świadomi przydzielonych im zadań grupowych. Zewnętrzny, niezależny komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo nadzorował badanie, regularnie oceniając bezpieczeństwo i skuteczność w ramach wcześniej określonych analiz pośrednich.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 73. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
KEYNOTE-671	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

8.13.3.3 Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania KEYNOTE-671 kwalifikowano osoby dorosłe (w wieku ≥18 lat) z wcześniej nieleczonym, potwierdzonym histopatologicznie niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania II, IIIA lub IIIB (stadium N2), zgodnie z 8. edycją klasyfikacji TNM opracowaną przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Kwalifikacja do leczenia chirurgicznego musiała zostać potwierdzona zarówno przez chirurga, jak i badacza. Wymagany był również ogólny stan sprawności oceniony na 0 lub 1 według 5-punktowej ECOG (ankes 8.12.1). Dodatkowymi warunkami włączenia było dostarczenie próbki guza do oceny ekspresji PD-L1 w laboratorium centralnym oraz prawidłowa czynność narządów.

Z badania KEYNOTE-671 wykluczano pacjentów, u których stwierdzono obecność guza Pancoasta (nowotworu obejmującego górny otwór klatki piersiowej), wielkokomórkowego raka neuroendokrynnego lub guza o morfologii sarkomatoidalnej. Do badania nie kwalifikowano również osób, które otrzymały wcześniej leczenie przeciwnowotworowe lub przeszły radioterapię w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Wykluczano także pacjentów z przebytym lub aktualnym niezakaźnym zapaleniem płuc bądź śródmiąższową chorobą płuc, wymagającymi stosowania steroidów. Wśród innych kryteriów wykluczenia znalazły się: historia allogenicznego przeszczepu tkanki lub narządu litego, rozpoznany niedobór odporności lub aktualne leczenie ogólnoustrojowe steroidami, przyjęcie szczepionki żywej lub atenuowanej w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku badania, znana historia aktywnej gruźlicy, a także ciąża oraz karmienie piersią. Pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) lub znanym zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) również nie byli włączani do badania.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania KEYNOTE-671 przedstawiono w Tab. 74.

Tab. 74. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
KEYNOTE-671	- wiek ≥ 18 lat; - wcześniej nieleczony, patologicznie potwierdzony resekcyjny NDRP w II, IIIA lub IIIB (N2) stopniu zaawansowania (według 8 edycji TNM); - stan sprawności ECOG 0-1 oceniony w ciągu 10 dni przed radnomizacją; - wykazywanie odpowiedniej funkcji narządów; - dostępność tkanki guza przez rozpoczęciem leczenia w celu oceny ekspresji PD-L1; - ujemny wynik testu ciążowego w moczu w ciągu 24 godzin lub w surowicy w ciągu 72 godzin przed rozpoczęciem badanego leczenia; - w przypadku mężczyzn zgoda na stosowanie antykoncepcji lub zachowanie abstynencji oraz powstrzymanie się od oddawania nasienia w okresie leczenia; - pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.	- posiadanie jednego z następujących typów lub lokalizacji guza: a) NDRP obejmujący górny otwór klatki piersiowej (guz Pancoasta), b) wielkokomórkowy rak neuroendokrynny, c) guz o morfologii sarkomatoidalnej - historia lub obecność niezakaźnego zapalenia płuc/śródmiąższowej choroby płuc, które wymagały leczenia steroidami lub obecnie wymagają takiego leczenia; - aktywne zakażenie wymagające leczenia ogólnoustrojowego; - historia allogenicznego przeszczepu tkanki lub narządu litego; - znana ciężka nadwrażliwość (≥ stopnia 3) na pembrolizumab, jego substancję czynną lub którykolwiek składnik pomocniczy oraz na którykolwiek z leków chemioterapeutycznych stosowanych w badaniu; - dodatkowe nowotwory, które postępują lub wymagają aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat*;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		- rozpoznany niedobór odporności lub aktualne leczenie ogólnoustrojowe steroidami (w dawce >10 mg prednizonu/dobę lub równoważnej) bądź inną immunosupresją w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką leczenia; - uprzednie leczenie przeciwciałami anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2 lub innymi lekami skierowanymi przeciwko hamującym receptorom limfocytów T (np. CTLA-4, OX-40, CD137); - uprzednie leczenie ogólnoustrojowe przeciwnowotworowe (w tym lekami badanymi) w związku z aktualnie rozpoznanym nowotworem przed randomizacją; - radioterapia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; - aktywna choroba autoimmunologiczna wymagająca leczenia ogólnoustrojowego w ciągu ostatnich 2 lat (np. lekami modyfikującymi przebieg choroby, kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi)**; - przyjęcie szczepionki żywej lub atenuowanej w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką leku badania; - historia zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV); - zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; - znana historia aktywnej gruźlicy; - ciąża lub karmienie piersią.
* Wyjątek: rak podstawnokomórkowy skóry, rak kolczystokomórkowy skóry, nieinwazyjny rak pęcherza moczowego, rak in situ (np. szyjki macicy lub piersi) skutecznie leczone metodą radykalną. **Wyjątek stanowi terapia substytucyjna (np. tyroksyna, insulina, fizjologiczne dawki kortykosteroidów w przypadku niedoczynności nadnerczy lub przysadki) - dozwolone		

8.13.3.4 Opis populacji

Mediana wieku pacjentów biorących udział w badaniu KEYNOTE-671 wynosiła 63,0 lata w grupie okołooperacyjnego pembrolizumabu oraz 64,0 w grupie kontrolnej. Znaczącą część populacji w obu grupach stanowili mężczyźni (70,3% w grupie badanej i 71,0% w grupie kontrolnej).

Według wnioskowanego wskazania, docelową populację stanowią pacjenci, którzy wykazywali ekspresję PD-L1 ≥1%. Pacjenci z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach guza stanowili 63,7% populacji całkowitej w badaniu KEYNOTE-671. Status sprawności w 5-stopniowej skali sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) równy 0 (ECOG 0) lub 1 (ECOG 1) miało odpowiednio 499 (62,6%) i 298 (37,4%) populacji. Pacjenci częściej mieli NDRP w stadium zaawansowania IIIA (w grupie pembrolizumabu 217 (77,8%) pacjentów, w grupie kontrolnej 224 (80,3%) pacjentów). Większa część pacjentów zadeklarowała również, że są osobami, które paliły w przeszłości. W grupie pembrolizumabu takich pacjentów było 247 (62,2%), a w grupie kontrolnej 250 (62,5%).

Porównanie charakterystyki pacjentów włączonych do badania KEYNOTE-671 przedstawiono w Tab. 75. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie w badaniu przedstawiono w Tab.

76. Odsetek pacjentów, którzy nie przeszli operacji w trakcie badania przedstawiono w Tab. 77.

Tab. 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu KEYNOTE-671 (Wakelee 2023, Spicer 2024a)^.

Charakterystyka	periPEM (N=397)	neoCT (N=400)
Wiek		
Mediana (zakres), lata	63 (26-83)	64 (35-81)
<65, n (%)	221 (55,7)	214 (53,5)
≥65, n (%)	176 (44,3)	186 (46,5)
Płeć, n (%)		
Mężczyźni, n (%)	279 (70,3)	284 (71,0)
Kobiety, n (%)	118 (29,7)	116 (29,0)
*Rasa i grupy etniczne, n (%)**		
Azjaci	124 (31,2)	125 (31,2)
Czarnoskórzy lub Afroamerykanie	6 (1,5)	10 (2,5)
Wielorasowi	3 (0,8)	10 (2,5)
Biali	250 (63,0)	239 (59,8)
Brak danych	13 (3,3)	16 (4,0)
Indianie amerykańscy lub rdzennie mieszkańcy Alaski	1 (0,3)	0 (0,0)
Region geograficzny, n (%)		
Wschodnia Azja	123 (31,0)	121 (30,2)
Inne	274 (69,0)	279 (69,8)
*Wynik w skali ECOG, n (%)***		
0	253 (63,7)	246 (61,5)
1	144 (36,3)	154 (38,5)
Stadium zaawansowania choroby na początku badania, n (%)		
II	118 (29,7)	121 (30,2)
IIA	22 (18,6)	19 (15,7)
IIB	96 (81,4)	102 (84,3)
III	279 (70,3)	279 (69,8)
IIIA	217 (77,8)	224 (80,3)
IIIB	62 (22,2)	55 (19,7)
Stadium guza, n (%)		
T1	55 (13,9)	61 (15,2)
T2	106 (26,7)	126 (31,5)
T3	121 (30,5)	109 (27,2)
T4	115 (29,0)	104 (26,0)
Stadium węzłów chłonnych, n (%)		
N0	148 (37,3)	142 (35,5)
N1	81 (20,4)	71 (17,8)
N2	168 (42,3)	187 (46,8)
Typ histologiczny, n (%)		
Płaskonabłonkowy	171 (43,1)	173 (43,2)
Niepłaskonabłonkowy	226 (56,9)	227 (56,8)

Charakterystyka	periPEM (N=397)	neoCT (N=400)
Status palenia, n (%)		
Obecny palacz	96 (24,2)	103 (25,8)
Były palacz	247 (62,2)	250 (62,5)
Nigdy niepalący	54 (13,6)	47 (11,8)
Poziom ekspresji PD-L1, n (%)		
≥50%	132 (33,2)	134 (33,5)
<50%	265 (66,8)	266 (66,5)
1-49%	127 (32,0)	115 (28,8)
<1%	138 (34,8)	151 (37,8)
Status mutacji EGFR, n (%)		
Nieobecna	111 (28,0)	127 (31,8)
Obecna	14 (3,5)	19 (4,8)
Nieznany	272 (68,5)	254 (63,5)
Status mutacji ALK, n (%)		
Nieobecna	104 (26,2%)	133 (33,2%)
Obecna	12 (3,0%)	9 (2,2%)
Nieznany	281 (70,8%)	258 (64,5%)

^Populacja ITT obejmowała wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację. Procenty mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia;

* pacjent podał rasę i grupę etniczną;

** wyniki stanu sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wahają się od 0 do 5, przy czym wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność.

Tab. 76. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy (Wakelee 2023).

Parametr	KEYNOTE-671 (N=797)	
	periPEM (N=397)	neoCT (N=400)
Przerwanie leczenia, n (%)^	195 (49,1)	214 (53,5)
Nieotrzymanie badanego leczenia, n (%)	1 (0,4)	1 (0,5)
*Przerwanie terapii neoadjuwantowej, ale przejście w trakcie badania operację i/lub radioterapię, n (%)**		
Zdarzenia niepożądane	20 (5,1)	22 (5,5)
Decyzja lekarza	49 (12,4)	43 (10,8)
Postęp choroby	1 (0,3)	0 (0,0)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	0 (0,0)	1 (0,3)
Przerwanie terapii neoadjuwantowej bez zamiaru poddania się w trakcie ba-dania zabiegowi chirurgicznemu lub radioterapii, n (%)		
Zdarzenia niepożądane	16 (8,2)	13 (6,1)
Decyzja lekarza	2 (1,0)	4 (1,9)
Pogorszenie stanu klinicznego	1 (0,5)	1 (0,5)
Postęp choroby	6 (3,1)	14 (6,5)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	6 (3,1)	2 (0,9)
Miejscowa progresja uniemożliwiająca operację	0 (0,0)	1 (0,5)
Niebadana terapia przeciwnowotworowa	0 (0,0)	1 (0,5)

Parametr	KEYNOTE-671 (N=797)	
	periPEM (N=397)	neoCT (N=400)
Ukończenie terapii neoadjuwantowej, ale brak przejścia w trakcie badania operacji ani radioterapii, n (%)		
Zdarzenia niepożądane	8 (4,1)	1 (0,5)
Decyzja lekarza	1 (0,5)	5 (2,3)
Postęp choroby	10 (5,1)	4 (1,9)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (2,1)	6 (2,8)
Miejscowa progresja uniemożliwiająca operację	0 (0,0)	12 (5,6)
Nieotrzymanie leczenia adjuwantowego po operacji w trakcie badania, n (%)		
Zdarzenia niepożądane	19 (9,7)	10 (4,7)
Niebadana terapia przeciwnowotworowa	2 (1,0)	6 (2,8)
Decyzja lekarza	7 (3,6)	5 (2,3)
Postęp choroby	6 (3,1)	10 (4,7)
Naruszenie protokołu badania	1 (0,5)	1 (2,8)
Guz nieresekcyjny	5 (2,6)	15 (7,0)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	5 (2,6)	12 (5,6)
Pogorszenie stanu klinicznego	0 (0,0)	1 (0,5)
Nieotrzymanie leczenia adjuwantowego po radioterapii w trakcie badania, n (%)		
Zdarzenia niepożądane	3 (1,5)	0 (0,0)
Postępująca choroba	3 (1,5)	5 (2,3)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	1 (0,5)	2 (0,9)
Decyzja lekarza	0 (0,0)	1 (0,5)
Przerwanie leczenia adjuwantowego, n (%)		
Zdarzenia niepożądane	37 (19,0)	13 (6,1)
Pogorszenie stanu klinicznego	1 (0,5)	1 (0,5)
Decyzja lekarza	7 (3,6)	2 (0,9)
Postęp choroby	35 (17,9)	57 (26,6)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	8 (4,1)	8 (3,7)

^Pozostali pacjenci z grupy periPEM i z grupy neoCT ukończyli badanie lub są jeszcze w trakcie;

* Pacjenci zostali poddani operacji, co kwalifikowało ich do dalszego udziału w badaniu. Odsetki zdarzeń przedstawiono względem całkowitej liczby pacjentów w danej grupie (periPEM lub neoCT), a nie w odniesieniu do liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Tab. 77. Przyczyny nie przejścia przez pacjentów operacji w trakcie trwania badnia KEYNOTE-671 (Wakelee 2023).

Parametr	KEYNOTE-671 (N=797)	
	periPEM (N=397)	neoCT (N=400)
Brak operacji w trakcie badania, n (%)		
Ogólnie	71 (17,9)	82 (20,5)
Zdarzenia niepożądane	25 (6,3)	17 (4,2)
Pogorszenie stanu klinicznego *	1 (0,3)	1 (0,2)

Parametr	KEYNOTE-671 (N=797)	
	periPEM (N=397)	neoCT (N=400)
Miejscowa progresja uniemożliwiająca operację	0 (0,0)	6 (1,5)
Niebadana terapia przeciwnowotworowa	0 (0,0)	1 (0,2)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	4 (1,0)	3 (0,8)
Decyzja lekarza	16 (4,0)	20 (5,0)
Postęp choroby**	15 (3,8)	26 (6,5)

* Pogorszenie stanu klinicznego uznano za związane z postępem choroby w przypadku braku radiograficznych dowodów postępu choroby;
**progresja choroby radiograficznej.

8.13.3.5 Opis punktów końcowych

W badaniu KEYNOTE-671 pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji miejscowej wykluczającej planowaną operację, guza nieresekcyjnego, progresji lub nawrotu zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych, RECIST wersja 1.1 (aneks 8.12.2) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych była duża odpowiedź patomorfologiczna na leczenie (ang. *major pathological response*, MPR), zdefiniowana jako ≤10% resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych. Kolejne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (ang. *pathological complete response*, pCR), rozumianą jako brak resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych, jakość życia zależną od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL), ocenianą na podstawie zgłoszeń pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PRO) z wykorzystaniem kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i QLQ-LC13, oraz bezpieczeństwo leczenia. Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z wersją 4.0 Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE v4.0).

Tab. 78. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
KEYNOTE-671	- przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS); - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS)	- duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. *major pathological response*, MPR). - całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. *pathological complete response*, pCR); - jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL); - bezpieczeństwo

8.13.4 Analiza skuteczności

Poniżej przedstawiono porównanie skuteczności okołooperacyjnego pembrolizumabu (peri-PEM) z neoadjuwantową chemioterapią (neoCT), przeprowadzone na podstawie danych z badania KEYNOTE-671. Do przeglądu włączano dane, które objęły populację z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u której ekspresja PD-L1 na komórkach nowotoworowych wynosiła ≥1%.

Wyniki skuteczności z badania KEYNOTE-671 przedstawiono na podstawie 2 publikacji pełkotekstowych: Wakelee 2023, opisującej wyniki z pierwszej analizy okresowej (data odcięcia danych: 29.07.2022; mediana czasu obserwacji: 25,2 mies.) oraz Spicer 2024a, opisującej wyniki z drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 10.07.2023; mediana czasu obserwacji 36,6 mies.).

Skuteczność pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe w porównaniu do neoadjuwantowej chemioterapii w populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotoworowych wynoszącą ≥1% przedstawiono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR),
- duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR).

8.13.4.1 Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)

Przeżycie wolne od zdarzenia (EFS) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-671. Przeżycie wolne od zdarzenia zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia progresji miejscowej wykluczającej planowaną operację, guza nieresekcyjnego, progresji lub nawrotu choroby zgodnie z RECIST wersja 1.1. w ocenie badacza lub śmierć z dowolnej przyczyny.

Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń z badania KEYNOTE-671 przedstawiono na podstawie 3 publikacji: Wakelee 2023 (mediana czasu obserwacji: 25,2 mies.) oraz Spicer 2024a (mediana czasu obserwacji: 36,6 mies.).

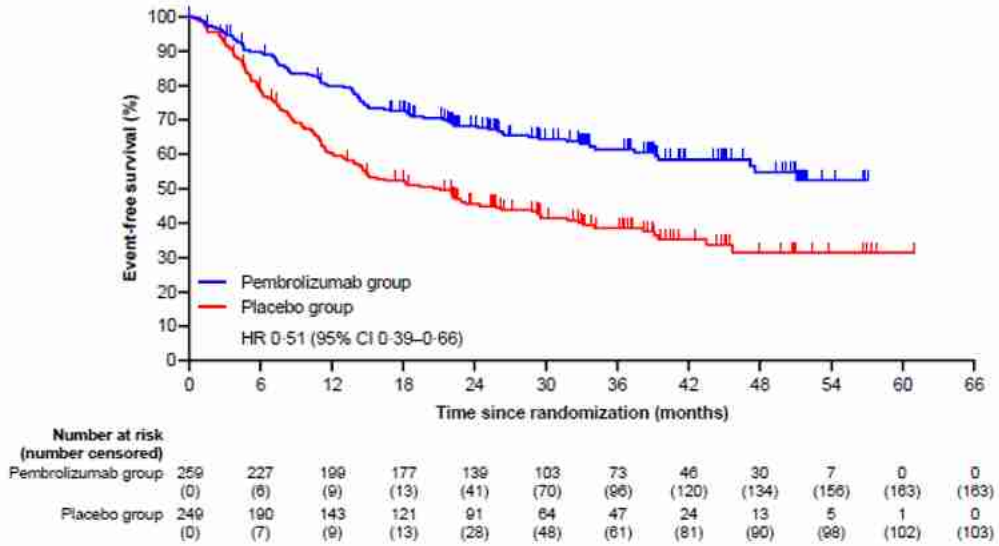
Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń (Ryc. 19) wykazał rozdzielenie krzywych na korzyść grupy otrzymującej periPEM, które utrzymywało się przez cały czas trwania badania.

W Tab. 79 zestawiono porównanie skuteczności periPEM z neoCT w zakresie EFS. Wyniki badania KEYNOTE-671 wskazały na istotną statystycznie przewagę terapii periPEM w porównaniu z neoCT w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń, zarówno po medianie 25,2 mies., jak i 36,6 mies. obserwacji.

Tab. 79. Porównanie skuteczności periPEM z neoCT w badaniu KEYNOTE-671: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS).

Publikacja do badania	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	periPEM		neoCT		HR (95%CI)
		Zdarzenia, n/N (%)	Mediana EFS (95%CI), m-ce	Zdarzenia, n/N (%)	Mediana EFS (95%CI), m-ce	
Wakelee 2023	25,2 (7,5-50,6)	76/259 (29,3)	b.d.	125/249 (50,2)	b.d.	0,47 (0,36; 0,63)
Spicer 2024a	36,6 (18,8-62,0)	96/259 (37,1)	b.d.	146/249 (58,6)	b.d.	0,51 (0,39; 0,66)

Ryc. 19. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych w badaniu KEYNOTE-671 (Spicer 2024a).



8.13.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS) było pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-671. OS oceniano przez kontakt badacza z pacjentami co 12 tygodni. Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do śmierci z dowolnej przyczyny.

Wyniki w zakresie przeżycia całkowitego z badania KEYNOTE-671 przedstawiono na podstawie 1 publikacji - Spicer 2024a (mediana czasu obserwacji: 36,6 mies.).

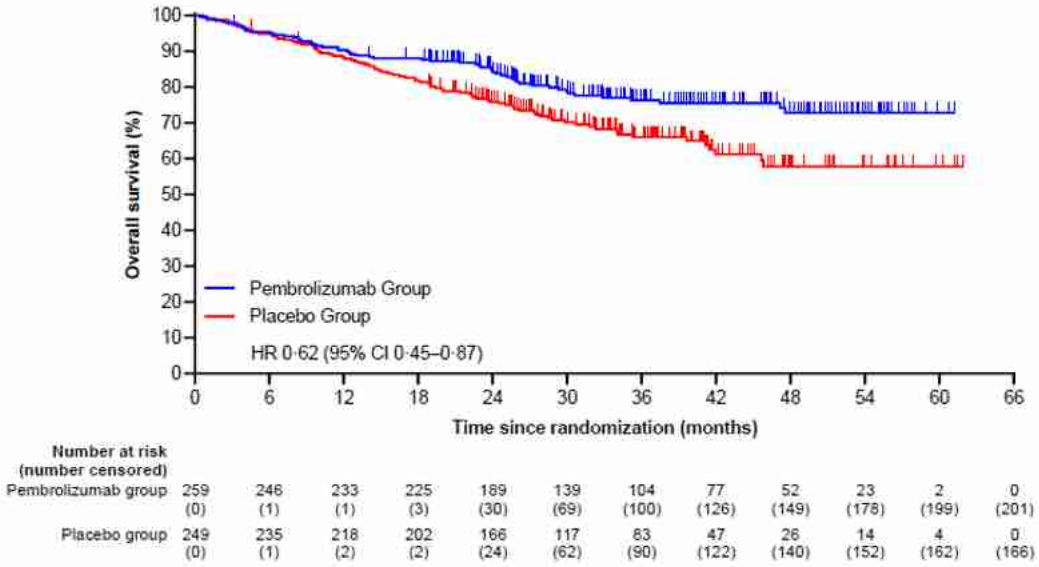
Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (Ryc. 20) wykazał rozdzielenie krzywych na korzyść grupy otrzymującej periPEM.

W Tab. 80 zestawiono porównanie skuteczności periPEM z neoCT w zakresie OS. Wyniki badania KEYNOTE-671 wskazały na istotną statystycznie przewagę terapii periPEM w porównaniu z neoCT w zakresie przeżycia całkowitego po 36,6 mies. obserwacji.

Tab. 80. Porównanie skuteczności periPEM z neoCT w badaniu KEYNOTE-671: przeżycie całkowite (OS).

Publikacja do badania	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	periPEM		neoCT		HR (95%CI)
		Zgony, n/N (%)	Mediana OS (95%CI), m-ce	Zgony, n/N (%)	Mediana OS (95%CI), m-ce	
Spicer 2024a	36,6 (18,8-62,0)	58/259 (22,4)	b.d.	83/249 (33,3)	b.d.	0,62 (0,45; 0,87)

Ryc. 20. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych w badaniu KEYNOTE-671 (Spicer 2024a).



8.13.4.3 Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR)

Jednym z drugorzędowych punktów końcowych była całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). Zdefiniowano ją jako brak resztkowego raka inwazyjnego w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych, oceniana na podstawie zaślepionego, centralnego badania przez patomorfologa.

Wyniki dotyczące całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) w badaniu KEYNOTE-671 przedstawiono na podstawie Keytruda® EPAR Asssessment Report. Dane pochodzą z drugiej analizy pośredniej (data odcięcia danych: 10.07.2023).

U pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%, którzy otrzymywali okołooperacyjny pembrolizumab, odnotowano statystycznie istotnie wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (łącznie w badaniu KEYNOTE-671 odnotowano 63 (12,4%) zdarzenia wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%; MD=16,4%; 95%CI: 11,1; 22,2; p=b.d.).

W Tab. 81 przedstawiono wyniki pCR podczas drugiej analizy pośredniej w populacji pacjentów z NDRP i wykazującej ekspresję PD-L1 ≥1%.

Tab. 81. Porównanie skuteczności periPEM z neoCT w badaniu KEYNOTE-671: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR).

Publikacja do badania	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Liczba zdarzeń, n/N (%)	MD (95%CI)
Keytruda® EPAR Asssessment Report	36,6 (18,8-62,0)	63 (12,4)	16,4% (11,1; 22,2)

8.13.4.4 Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR)

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR). Zdefiniowano ją jako obecność ≤10% resztkowych żywotnych komórek nowotworowych w wyciętym guzie pierwotnym i węzłach chłonnych, ocenianą na podstawie zaślepionego, centralnego badania przez patomorfologa.

Wyniki dotyczące dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MCR) w badaniu KEYNOTE-671 przedstawiono na podstawie Keytruda® EPAR Asssessment Report. Dane pochodzą z pierwszej analizy pośredniej (data odcięcia danych: 29.07.2022).

U pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%, którzy otrzymywali okołooperacyjny pembrolizumab, odnotowano statystycznie istotnie wyższy wskaźnik dużej odpowiedzi patomorfologicznej (łącznie w badaniu KEYNOTE-671 odnotowano 116 (22,8%) zdarzeń wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%; MD=21,2%; 95%CI: 14,1; 28,2; p=b.d.).

W Tab. 82 przedstawiono wyniki MPR podczas pierwszej analizy pośredniej w populacji pacjentów z NDRP i wykazującej ekspresję PD-L1 ≥1%.

Tab. 82. Porównanie skuteczności periPEM z neoCT w badaniu KEYNOTE-671: duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR).

Publikacja do badania	Mediana obserwacji (zakres), m-ce	Liczba zdarzeń, n/N (%)	MD (95%CI)
Keytruda® EPAR Asssessment Report	25,2 (7,5-50,6)	116 (22,8)	21,2% (14,1; 28,2)

8.13.5 Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periPEM) operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca, oceniono na podstawie randomizowanego badania klinicznego KEYNOTE-671. Komparatorem w badaniu dla periPEM była neoadjuwantowa chemioterapia (neoCT). Bezpieczeństwo w badaniu KEYNOTE-671 stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.

Wyniki bezpieczeństwa z badania KEYNOTE-671 zostały opisane w publikacjach: Wakelee 2023 - pierwsza analiza pośrednia (data odcięcia danych: 29.07.2022; mediana czasu obserwacji: 25,2 mies.) oraz Spicer 2024a - druga analiza pośrednia (data odcięcia danych: 10.07.2023; mediana czasu obserwacji: 36,6 mies.).

Analiza bezpieczeństwa w badaniu KEYNOTE-671 została przedstawiona dla populacji określonej jako *as-treated*. Populacja ta obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę pembrolizumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. W badaniu KEYNOTE-671 wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji badania, bez

uwzględnienia pacjentów z poziomem ekspresji PD-L1 ≥1% (zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym). W niniejszym podrozdziale w celach poglądowych zdecydowano się jednak przedstawić dostępne dane dla włączonego komparatora.

W zakresie analizy bezpieczeństwa oceniano: zdarzenia niepożądane 3.-5. stopnia nasilenia związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i prowadzące do zgonu.

Wyniki badania KEYNOTE-671 wskazały, że leczenie periPEM w porównaniu z neoCT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia: zdarzeń niepożądanych 3.-5. stopnia nasilenia związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym 3.-5. stopnia nasilenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia związanych z leczeniem dla każdej mediany obserwacji, w zakresie której raportowano wyniki. Wyniki przedstawiono w Tab. 83.

Tab. 83. Porównanie bezpieczeństwa periPEM z neoCT z badania KEYNOTE-671.

Publikacja do badania	Mediana obserwacji (zakres), mce	Zdarzenie niepożądane	periPEM			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
			n	N	%	n	N	%			
Wakelee 2023	25,2 (7,5-50,6)	Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 związane z leczeniem	178	396	44,9	149	399	37,3	1,20 (1,02; 1,42) p=0,030	0,08 (0,01; 0,14) p=0,029	13,15 NNT (6,93; 127,45) NNT
Wakelee 2023	25,2 (7,5-50,6)	Ciężkie AE związane z leczeniem	70	396	17,7	57	399	14,3	1,24 (0,90; 1,71) p=0,193	-	-
Wakelee 2023	25,2 (7,5-50,6)	Jakiekolwiek AE o podłożu immunologicznym	100	396	25,3	42	399	10,5	2,40 (1,72; 3,35) p<0,001	0,15 (0,09; 0,20) p<0,001	6,79 NNT (5,01; 10,53) NNT
Wakelee 2023	25,2 (7,5-50,6)	Jakiekolwiek AE o podłożu immunologicznym stopnia ≥3	23	396	5,8	6	399	1,5	3,86 (1,59; 9,38) p=0,003	0,04 (0,02; 0,07) p=0,001	23,23 NNT (14,49; 58,50) NNT
Wakelee 2023	25,2 (7,5-50,6)	AE związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania	50	396	12,6	21	399	5,3	2,40 (1,47; 3,92) p<0,001	0,07 (0,03; 0,11) p<0,001	13,58 NNT (8,85; 29,19) NNT
Wakelee 2023	25,2 (7,5-50,6)	AE związane z leczeniem i prowadzące do zgonu	4	396	1,0	3	399	0,8	1,34 (0,30; 5,96) p=0,698	-	-

Publikacja do badania	Mediana obserwacji (zakres), mce	Zdarzenie niepożądane	periPEM			neoCT			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
			n	N	%	n	N	%			
Spicer 2024a	36,6 (18,8-62,0)	Jakiekolwiek AE stopnia ≥3 związane z leczeniem	179	396	45,2	151	399	37,8	1,19 (1,01; 1,41) p=0,036	0,07 (0,01; 0,14) p=0,035	13,59 NNT (7,05; 190,34) NNT
Spicer 2024a	36,6 (18,8-62,0)	Ciężkie AE związane z leczeniem	73	396	18,4	58	399	14,5	1,27 (0,93; 1,74) p=0,140	-	-
Spicer 2024a	36,6 (18,8-62,0)	Jakiekolwiek AE o podłożu immunologicznym	103	396	26,0	36	399	9,0	2,88 (2,03; 4,10) p<0,001	0,17 (0,12; 0,22) p<0,001	5,89 NNT (4,52; 8,45) NNT
Spicer 2024a	36,6 (18,8-62,0)	Jakiekolwiek AE o podłożu immunologicznym stopnia ≥3	26	396	6,6	6	399	1,5	4,37 (1,82; 10,49) p=0,001	0,05 (0,02; 0,08) p<0,001	19,76 NNT (12,86; 42,63) NNT
Spicer 2024a	36,6 (18,8-62,0)	AE związane z leczeniem i prowadzące do jego przerwania	54	396	13,6	21	399	5,3	2,59 (1,60; 4,21) p<0,001	0,08 (0,04; 0,12) p<0,001	11,94 NNT (8,06; 23,01) NNT
Spicer 2024a	36,6 (18,8-62,0)	AE związane z leczeniem i prowadzące do zgonu	4	396	1,0	3	399	0,8	1,34 (0,30; 5,96) p=0,698	-	-
AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)											

8.14 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 16.07.2025 (wnioskowana interwencja i komparatory)
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2 Aneks 8.13
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4 Aneks 8.13.3, 8.13.3.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4 Aneks 8.13.3.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 8.8, 8.10
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2 Aneks 8.13.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1 Aneks 8.13.3
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.4, 4.5 Aneks 8.13.4, 8.13.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych włączonych do opracowania (PRISMA 2020). 39

Ryc. 2. Plan badania CheckMate 77T (Cascone 2024). 42

Ryc. 3. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych w badaniu CheckMate 77T (Cascone 2024). 58

Ryc. 4. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) po dłuższym czasie obserwacji w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych w badaniu CheckMate 77T (Opdivo® EPAR Assessment Report). 58

Ryc. 5. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacji ITT chorej na NDRP w badaniu CheckMate 77T (Cascone 2024). 60

Ryc. 6. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT – analiza subpopulacji w badaniu CheckMate 77T - EFS (Cascone 2024). 60

Ryc. 7. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów ITT chorej na NDRP w badaniu CheckMate 77T po dłuższym czasie obserwacji (Opdivo® EPAR Assessment Report). 61

Ryc. 8. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: w badaniu CheckMate 77T po dłuższym czasie obserwacji (Opdivo® EPAR Assessment Report). 62

Ryc. 9. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT chorej na NDRP w badaniu CheckMate 77T po dłuższym czasie obserwacji (Opdivo® EPAR Assessment Report). 63

Ryc. 10. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 77T periNIVO w porównaniu do neoCT: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) (Cascone 2024). 65

Ryc. 11. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT – analiza subpopulacji w badaniu CheckMate 77T - pCR (Cascone 2024). 65

Ryc. 12. Analiza skuteczności w badaniu CheckMate 77T periNIVO w porównaniu do neoCT: duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) (Cascone 2024). 67

Ryc. 13. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT – analiza subpopulacji w badaniu CheckMate 77T - MPR (Cascone 2024). 67

Ryc. 14. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT: EFS zgodne z pCR (Cascone 2024). 69

Ryc. 15. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT: EFS zgodne z MPR (Cascone 2024). 69

Ryc. 16. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT: TTDD (Cascone 2024). 77

Ryc. 17. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem niwolumabem odnotowane w systemie FAERS (FAERS 2025). 102

Ryc. 18. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla komparatora włączonego do opracowania (PRISMA 2020). 154

Ryc. 19. Analiza przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych w badaniu KEYNOTE-671 (Spicer 2024a). 167

Ryc. 20. Analiza przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych w badaniu KEYNOTE-671 (Spicer 2024a). 168

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. 15

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. 18

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016). 20

Tab. 4. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa periNIVO w leczeniu resekcyjnego NDRP. 25

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe resekcyjnego NDRP. 43

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe resekcyjnego NDRP — cd. 43

Tab. 7. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. 45

Tab. 8. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. 46

Tab. 9. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. 47

Tab. 10. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania (Cascone 2024). 49

Tab. 11. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy. 50

Tab. 12. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. 52

Tab. 13. Porównanie badań periNIVO i periPEM włączonych do niniejszej analizy. 54

Tab. 14. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) (Cascone 2024, Opdivo® EPAR Assessment Report)*. 57

Tab. 15. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) (Cascone 2024, Opdivo® EPAR Assessment Report). 59

Tab. 16. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: przeżycie całkowite (OS) (Opdivo® EPAR Assessment Report). 62

Tab. 17. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: przeżycie całkowite (OS) (Opdivo® EPAR Assessment Report). 63

Tab. 18. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). 64

Tab. 19. Skuteczność periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). 65

Tab. 20. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR). 66

Tab. 21. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR). 67

Tab. 22. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: EFS w zależności od typu odpowiedzi patomorfologicznej. 68

Tab. 23. Skuteczność leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: obiektywna odpowiedź na leczenie*. 70

Tab. 24. Analiza skuteczności leczenia periNIVO w porównaniu do neoCT: punkty końcowe ciągłe związane z operacją. 71

Tab. 25. Analiza skuteczności periNIVO w porównaniu do neoCT: punkty końcowe dychotomiczne związane z operacją. 72

Tab. 26. Skuteczność leczenia perniNIVO w porównaniu do neoCT w populacji ITT chorej na NDRP: czas potrzebny do ostatecznego pogorszenia objawów (TTDD) (Cascone 2024, Spicer 2024). 76

27. Porównanie skuteczności periNIVO z periPEM u pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) (BMS NMA). .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Tab. 28. Porównanie skuteczności periNIVO z periPEM u pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) w czasie (BMS NMA). 78

Tab. 29. Skorygowane HR populacji z badania CheckMate 77T (PD-L1 ≥1%) dla periNIVO vs periPEM według 4-węzłowego modelu M-spline ML-NMR przy 12 miesiącach (BMS NMA). 79

Tab. 30. Porównanie skuteczności periNIVO z periPEM u pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: przeżycie całkowite (OS) (BMS NMA). 79

Tab. 31. Porównanie skuteczności neoNIVO-CT z neoPEM-CT u pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) (BMS NMA). 80

Tab. 32. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane. 82

Tab. 33. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: ciężkie zdarzenia niepożądane. 87

Tab. 34. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 88

Tab. 35. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. 90

Tab. 36. Zdarzenia niepożądane związane z przeprowadzoną operacją, które wystąpiły z częstością ≥5%. 93

Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia operacji lub jej odwołania. 94

Tab. 38. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym. 96

Tab. 39. Porównanie bezpieczeństwa periNIVO z neoCT: zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. 98

Tab. 40 Porównanie pośrednie bezpieczeństwa periNIVO z periPEM. 99

Tab. 41. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących niwolumab (Opdivo®) (EudraVigilance 2025). 100

Tab. 42. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu ocenianej interwencji, raportowanych przez WHO (stan na marzec 2025, VigiBase 2025). 102

Tab. 43. Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T wśród pacjentów chorych na NDRP z ekspresją PD-L1 ≥1% na komórkach nowotworowych. 109

Tab. 44. Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T dla populacji ogólnej (ITT). 112

Tab. 45. Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T dla populacji ogólnej (ITT) – c.d. 113

Tab. 46. Wyniki skuteczności z badania CheckMate 77T dla populacji ogólnej (ITT) – c.d. 114

Tab. 47. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Chen 2024). 117

Tab. 48. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (He 2024). 117

Tab. 49. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Li 2025). 118

Tab. 50. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Meng 2024). 119

Tab. 51. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Patel 2025). 119

Tab. 52. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Wang 2025). 120

Tab. 53. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Wu 2024). 121

Tab. 54. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T i KEYNOTE-671 (Zhang 2024). 121

Tab. 55. Analiza eksploracyjna z badania CheckMate 77T (Awad 2024). 122

Tab. 56. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T dla populacji chińskiej (He 2024a). 123

Tab. 57. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa z badania CheckMate 77T z dłuższego czasu obserwacji (Pulla 2024). 124

Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periNIVO w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.07.2025. 127

Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periNIVO w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Embase na dzień 16.07.2025. 127

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periNIVO w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Cochrane na dzień 16.07.2025. 128

Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periPEM w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.07.2025. 129

Tab. 62. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periPEM w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Embase na dzień 16.07.2025..... 130

Tab. 63. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa periPEM w leczeniu resekcyjnego NDRP w bazie Cochrane na dzień 16.07.2025. 130

Tab. 64. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR). 132

Tab. 65. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. 136

Tab. 66. Ocena opracowań wtórnych wg kryteriów Cook'a (Cook 1997)..... 137

Tab. 67. Zmiany mierzalne i niemierzalne wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009). ... 144

Tab. 68. Kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych wg RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009, Kruczała 2018)..... 145

Tab. 69. Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1 (Eisenhauer 2009)..... 145

Tab. 70. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego pembrolizumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP..... 157

Tab. 71. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa okołooperacyjnego pembrolizumabu w leczeniu resekcyjnego NDRP — cd..... 157

Tab. 72. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy..... 159

Tab. 73. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy..... 159

Tab. 74. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. 160

Tab. 75. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu KEYNOTE-671 (Wakelee 2023, Spicer 2024a)^..... 162

Tab. 76. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy (Wakelee 2023). 163

Tab. 77. Przyczyny nie przejścia przez pacjentów operacji w trakcie trwania badnia KEYNOTE-671 (Wakelee 2023)..... 164

Tab. 78. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy. 165

Tab. 79. Porównanie skuteczności periPEM z neoCT w badaniu KEYNOTE-671: przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)..... 167

Tab. 80. Porównanie skuteczności periPEM z neoCT w badaniu KEYNOTE-671: przeżycie całkowite (OS)..... 168

Tab. 81. Porównanie skuteczności periPEM z neoCT w badaniu KEYNOTE-671: całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR). 169

Tab. 82. Porównanie skuteczności periPEM z neoCT w badaniu KEYNOTE-671: duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR). 169

Tab. 83. Porównanie bezpieczeństwa periPEM z neoCT z badania KEYNOTE-671..... 170

Bibliografia

AMSTAR http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php; dostęp: 06.10.2017

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016

APD Opdivo® 2025 A. Gawrońska, D. Golicki, M. Niewada. Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi ≥1%. Analiza Problemu Decyzyjnego. Warszawa 2025.

Awad 2024 Awad M, Cascone T, Spicer J, et al. LBA2 Clinical outcomes with perioperative nivolumab (NIVO) in patients (PTS) with resectable NSCLC from the phase III CheckMate 77T study. ESMO Open. 2024;9.

[redacted]

Bucher 1997 Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Epidemiol. 1997;50:683-91

Cascone 2024 Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2024;390(19):1756-69.

Chen 2024 Chen K, Wang X, Yue R, et al. (2024) Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in perioperative patients with non-small cell lung cancer: a network meta-analysis and systematic review based on randomized controlled trials. Front. Immunol. 15:1432813. doi: 10.3389/fimmu.2024.1432813

ChPL Opdivo® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.07.2025]

Cochrane Handbook Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane http://handbook.cochrane.org/ , rozdział 8.5, dostęp: 06.10.2017

Cook 1997 Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. Ann Intern Med 1997;127:210-6.

Eisenhauer 2009 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer 45(2):228–247.

EQ-5D-3L 2025 https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-3LUserguide-23-07.pdf [data: 25.03.2025]

EudraVigilance 2025 https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages [dostęp: 22.07.2025]

FACIT 2025 https://www.facit.org/measures/fact-l [dostęp: 24.03.2025]

FAERS 2025 https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis [dostęp: 22.07.2025]

FDA 2017 Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2017. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 28.09.2023 r.]

FDA 2017a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2017. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/media/71195/download [dostęp 28.09.2022 r.]
FDA 2018a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2018. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse#April%20-%20June%202018 [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2019	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2019. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2019-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2021	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). January - March 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2021a	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2021b	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). July - September 2021. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse [dostęp: 28.09.2023 r.]
FDA 2022	Food and Drug Administration (FDA). Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FEARS). April - June 2022. https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 28.09.2023 r.]
He 2024	He Z, Zhu Q, Xia X, et al. Immunotherapy in operable non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis of efficacy between neoadjuvant immunochemotherapy and perioperative immunotherapy. J Thorac Dis 2024;16(10):6699-6712. doi: 10.21037/jtd-24-287
He 2024a	He J, Wu L, Gao Y, et al. Perioperative nivolumab (NIVO) in patients (pts) with resectable stage II-IIIB NSCLC: CheckMate 77T Chinese population analysis. Annals of Oncology. 2024;35:S1616.
Keytruda® EPAR Assessment Report	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-emea-h-c-003820-ii-0134-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 22.07.2025]

Kruczała 2018	Kruczała M. Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych – od RECIST 1.0 do iRECIST. Medycyna Praktyczna, 2018. https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/przegladowe/179729,radiologiczne-kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-w-guzach-litych-od-recist-10-do-irecist [dostęp: 30.08.2024]
Li 2025	Li B, Gu Y, Zhao W, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant immunochemotherapy in resectable stage I-III non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. Clinical and Translational Oncology. 2025;27(4):1493-505.
Meng 2024	Y. Meng, Q. Zhang, R. Wu, et al. Efficacy and safety of perioperative, neoadjuvant, or adjuvant immunotherapy alone or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Ther Adv Med Oncol 2024, Vol. 16: 1–18 DOI: 10.1177/17588359241284929
Moro-Sibolot 2025	Moro-Sibilot D, Cascone T, Awad M, et al. Outcomes by treatment (tx) cycles (cyc) with perioperative nivolumab (NIVO) in patients (pts) with resectable NSCLC from CheckMate 77 T study. 2025. p. S100-S2. https://www.embase.com/records?subaction=viewrecord&id=L2037904694 [dostęp: 28.03.2025]
NCT03425643	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03425643?term=keynote-671&rank=1 [dostęp: 21.07.2025]
NCT04025879	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04025879?term=NCT04025879&rank=1 [dostęp: 03.04.2025]
NSCLC-SAQ 2025	https://www.fda.gov/media/119251/download [dostęp: 25.03.2025]
Opdivo® EPAR Assessment Report	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0140-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 22.07.2025]
Patel 2025	Patel AJ, Hemead H, Law J, et al E. Impact of the timing of immunotherapy administration on overall survival for resectable non-small cell lung cancer (iACORN study): A systematic review and meta-analysis of randomised trials. European Journal of Cancer. 2025;214.
Peipert 2022	J. D. Peipert, R. Chapman, S. Shaunfield. Do You Recall?: Results From a Within-Person Recall Study of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Short Form v2.0 – Physical Function 8c. VALUE HEALTH. 2022; 25(2):161–166
PRISMA 2020	PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only. PRISMA 2020 flow diagram — PRISMA statement (prisma-statement.org) [dostęp: 21.11.2024]
Provencio 2020	Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. A. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1413-1422. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979984.
Provencio 2022	Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). J Clin Oncol. 2022 Sep 1;40(25):2924-2933. doi: 10.1200/JCO.21.02660. Epub 2022 May 16. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Nov 10;40(32):3785. doi: 10.1200/JCO.22.02137. PMID: 35576508; PMCID: PMC9426809.
Provencio 2023	Provencio M., Nadal E., González-Larriba J. L., et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;389(6):504-13.
Pulla 2024	Provencio Pulla M, Awad M, Cascone T, et al. LBA50 Perioperative nivolumab (NIVO) v placebo (PBO) in patients (pts) with resectable NSCLC: Clinical update from the phase III CheckMate 77T study. 2024. p. S1239-S40.

Rozporządzenie MZ 2023	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 https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp: 25.10.2024]
Spicer 2024	Spicer J, Pulla MP, Awad M, et al. Health-related quality of life (HRQoL) outcomes from CheckMate 77T: Neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) followed by adjuvant NIVO in resectable NSCLC. ESMO Open. 2024;9.
Spicer 2024a	Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2024;404(10459):1240-52.
URPL 2024	https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych [dostęp: 22.07.2025]
VigiBase 2025	https://www.vigiaccess.org/ [dostęp: 22.07.2025]
Wakelle 2023	Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2023;389(6):491-503.
Wang 2025	Wang L, Zheng G, Hu Y, et al. Comparative efficacy and safety of first-line neoadjuvant therapy for early-stage non-small cell lung cancer based on immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review and network meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine. 2025;25(1).
Wu 2024	Wu Y, Hu L, Zhang S, Zhang H. The Value of Perioperative Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Pool- and Meta-Analysis. Technology in Cancer Research and Treatment. 2024;23.
Zhang 2024	Zhang W, Liang Z, Zhao Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant immunotherapy plus chemotherapy followed by adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer: a meta-analysis of phase 3 clinical trials. Frontiers in Immunology. 2024;15.