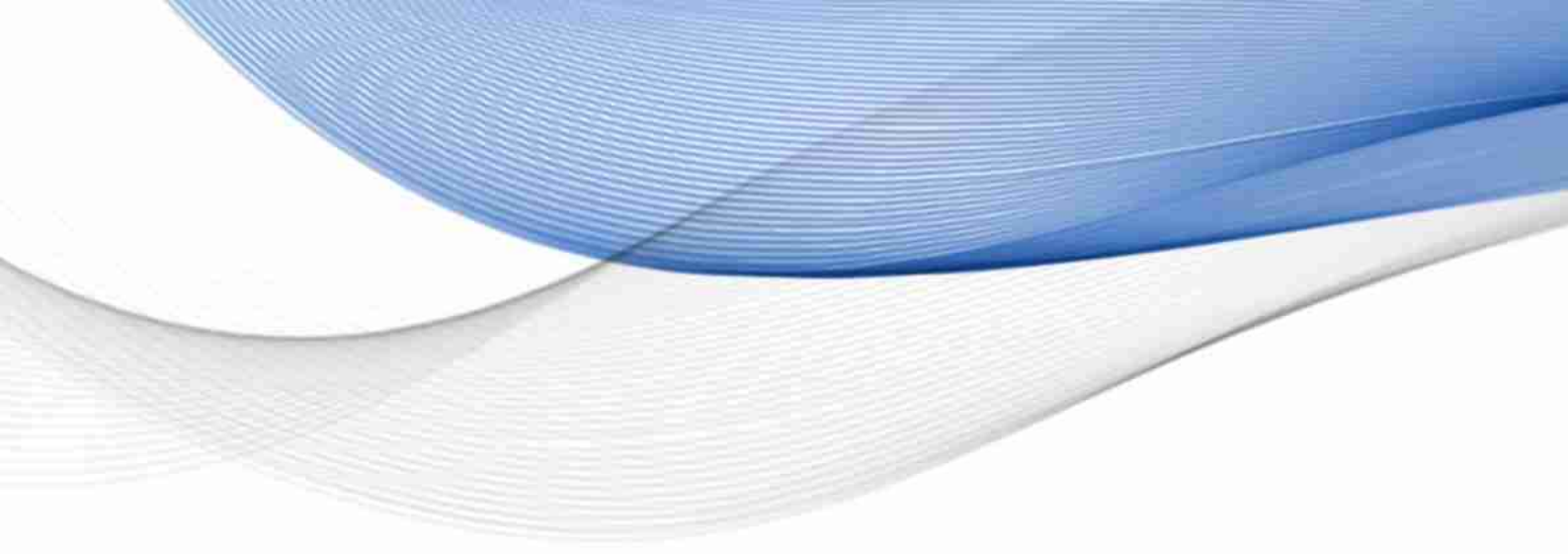




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDACTED] analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

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 ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 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
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogeneza	12
2.3 Rozpoznanie	14
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	23
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	26
2.5.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie	26
2.5.2 Chorobowość w Europie i na świecie	29
2.5.3 Zapadalność i umieralność w Polsce	32
2.5.4 Chorobowość w Polsce	37
2.5.5 Rokowanie w Polsce	39
2.5.6 Obciążenie społeczno-ekonomiczne	41
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	46
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	50
2.8 Wybór populacji docelowej	61
3 Interwencja - niwolumab (Opdivo®)	63
3.1 Charakterystyka interwencji	63
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji	64
3.1.2 Działania niepożądane	66
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	67
3.1.4 Kompetencje personelu	67
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	67
3.2.1 Warunki refundacji niwolumabu	69
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla niwolumabu	71
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	71
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	80
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	83
4 Komparator	87
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	87
4.2 Charakterystyka komparatora - pembrolizumabu	94
4.2.1 Działania niepożądane	98
4.2.2 Monitorowanie stosowania technologii	98
5 Efekty zdrowotne	99

6	Rodzaj i jakość dowodów	100
7	Podsumowanie	102
	Spis rycin	103
	Spis tabel	104
	Piśmiennictwo	106

Skróty i akronimy

ALK	Kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczegoRs
CHT	Chemioterapia
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>small cell lung cancer</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
n.d.	nie dotyczy
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NDRP	Nie drobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-1</i>)
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>programmed death-ligand 1</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCHT	Radiochemioterapia
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
ROS1	Receptor kinazy tyrozynowej (ang. <i>receptor tyrosine kinase</i>)
RT	Radioterapia
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa
ZIN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w II-III B stopniu zaawansowania klinicznego, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza.

Rak płuca, nazywany również oskrzelopochodnym, to nowotwór złośliwy wywodzący się z komórek wyściełających 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-III A, 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.

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku na świecie odnotowano blisko 2,5 mln nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 12,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory. **W 2022 roku rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie** - zarejestrowano ponad 1,8 mln zgonów, co stanowi 18,7% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. **Rak płuca stanowi również najczęściej diagnozowany nowotwór złośliwy oraz najczęstszą przyczynę zgonu wśród wszystkich chorób nowotworowych w Polsce.** Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2022 roku odnotowano 20 726 zachorowań oraz 20 956 zgonów z powodu raka płuca. **Dane epidemiologiczne obejmujące 11 krajów Unii Europejskiej wykazały, iż w 2017 roku krajem o najwyższym wskaźniku umieralności z powodu raka płuca była Polska.** Na podstawie analizy wyników tego badania wskazano również, że Polska była krajem o najwyższym współczynniku DALY.

Rak płuca uznawany jest za jeden z najgorzej rokujących wśród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce. Stopień zaawansowania klinicznego jest najważniejszym

czynnikiem rokowniczym. Dane z KRN wskazują, że wskaźniki przeżyć 1-letnich i 5-letnich w przypadku raka płuca są najwyższe, jeśli guz zostanie zdiagnozowany wcześniej, w stadium lokoregionalnym - odpowiednio 67% i 33% (w 2021 r.), a najniższe, jeśli diagnoza ma miejsce w stadium przerzutowym - odpowiednio 31% i 5% (w 2021 r.).

Leczenie chorych na raka płuca można podzielić na trzy kategorie: leczenie o założeniu radykalnym tj. dające szansę na całkowite wyleczenie pacjenta, leczenie o założeniu paliatywnym, czyli mające na celu wydłużenie przeżycia, bez szansy na wyleczenie oraz leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia. Sposób leczenia NDRP zależy od stopnia zaawansowania nowotworu, wydolności poszczególnych narządów oraz stanu ogólnego pacjenta. Wśród metod leczenia NDRP wyróżnia się: leczenie operacyjne, radioterapię, chemioterapię, leczenie ukierunkowane molekularnie (celowane) i immunoterapię. **Leczenie chirurgiczne nadal stanowi podstawową metodę pozwalającą na wyleczenie raka płuca, jednak odsetek pacjentów poddawanych operacji nie przekracza w Polsce 15-20%.** Ryzyko wznowy miejscowej czy przerzutów odległych wśród pacjentów operowanych jest nadal wysokie. W związku z powyższym **postępowanie kliniczne zmierza w kierunku zwiększenia efektywności leczenia okołoperacyjnego** (neoadjuwantowego lub adjuwantowego), poprzez uzupełnienie chirurgii o radiochemioterapię, chemioterapię, immunoterapię, immunochemioterapię, lub leczenie ukierunkowane molekularnie.

Z racji niedawnej publikacji wyników CheckMate 77T niwolumab w połączeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie niwolumab w monoterapii jako leczenie adjuwantowe NDRP uwzględniono wyłącznie w wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2025) i *National Cancer Institute* (NCI 2025), które są stosunkowo bardzo często aktualizowane (do kilku razy w roku). Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego NDRP zarejestrowany został przez FDA 03.10.2024 r., natomiast przez Komisję Europejską 16.05.2025 r. Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2025 roku, u pacjentów z operacyjnym NDRP w stopniu II-III zaleca się rozważenie leczenia okołoperacyjnego z wykorzystaniem immunoterapii, zarówno w formie przedoperacyjnej immunochemioterapii, jak i strategii łączonej z pooperacyjną immunoterapią (rekomen-dacja I, A). W dokumencie wskazano m.in. na badania kliniczne z udziałem niwolumabu, potwierdzające istotne zmniejszenie ryzyka nawrotu i zgonu oraz wyższy odsetek odpowiedzi patologicznych, szczególnie u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, zaawansowaniem III stopnia oraz cechą pN2.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są leki stosowane w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca oraz programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (w ramach istniejącego programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD 10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD 10: C45) dla niwolumabu finansowanego w ramach grupy limitowej 1144.0, Niwolumab w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Jako technologie opcjonalne dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii operacyjnego NDRP będą:

- pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym.
- chemioterapia neoadjuwantowa jako komparator dodatkowy.

Porównanie preparatu Opdivo® skojarzonego z chemioterapią, a następnie w monoterapii z samą chemioterapią zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Opdivo® przedstawiona zostanie w oparciu o 1 randomizowane badania kliniczne (CheckMate 77T). Skuteczność i bezpieczeństwo niwolumabu skojarzonego z chemioterapią, a następnie w monoterapii w porównaniu z pembrolizumabem okołooperacyjnym przedstawiona zostanie na podstawie metaanalizy sieciowej przez wspólny komparator (chemioterapia), w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne (CheckMate 77T i KEY-NOTE-671).

Rak płuca to choroba o bardzo złym rokowaniu, prowadząca do wysokiego odsetka nawrotów i zgonów. Dlatego niezwykle ważne jest jej wczesne wykrycie i skuteczne leczenie na wczesnych etapach zaawansowania. Niwolumab w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby alternatywę w I linii leczenia operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca, bez mutacji aktywujących, u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania niwolumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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 (KRN).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34) obejmuje:

- C34.0 oskrzele główne,
- C34.1 płąt górny płuca lub oskrzele płatowe górne,
- C34.2 płąt środkowy płuca lub oskrzele płatowe środkowe,
- C34.3 płąt dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne,
- C34.8 zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie oskrzela i płuca,
- C34.9 oskrzele lub płuco, umiejscowienie nieokreślone (MSKCiPZ 2008).

Nowotwory płuca ze względu na cechy histologiczne, postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia można podzielić na:

- niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), stanowiący około 80-85% przypadków, w tym:
 - gruczolowy (około 40% przypadków) - najczęściej występuje w drobnych drogach oddechowych (obwodowe części płuc), w mniejszym stopniu niż rak płaskonabłonkowy związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, stosunkowo często występuje u kobiet;
 - płaskonabłonkowy (około 30% przypadków) - bardzo silnie związany jest z narażeniem na dym tytoniowy, występuje częściej u mężczyzn, zwykle w dużych oskrzelach (przywnękowo), często dochodzi do zwężenia światła oskrzela z niedodmą i zmianami zapalnymi w miąższu płucnym;
 - wielkokomórkowy (około 10% przypadków) - występuje w różnych lokalizacjach, przebieg kliniczny jest podobny jak w gruczolakoraku;
- drobnokomórkowy rak płuca (DRP), odpowiedzialny za około 15% nowotworów płuca, u większości chorych w chwili rozpoznania obecność przerzutów;
- rzadkie nowotwory płuc, obejmujące <5% przypadków zachorowań, należą do nich: rak gruczolowo-płaskonabłonkowy, mięsakorak (utkanie mieszane - nabłonkowe i mezenchymalne), nowotwory typu śliniankowego (rak śluzowo-naskórkowy, rak gruczolowato-torbielowaty), rakowiak oraz bardzo rzadkie guzy mezenchymalne, zarodkowe lub z układu chłonnego (Szczeklik 2024).

Częstość występowania najważniejszych typów histologicznych nowotworów złośliwych płuca, w oparciu o dane pochodzące z różnych źródeł, zestawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Odsetek występowania pierwotnych nowotworów złośliwych płuca.

Rok pochodzenia danych	Rak drobno-komórkowy (DRP)	Rak niedrobnokomórkowy (NDRP)			
		rak płasko-nabłonkowy	gruczolakorak	rak wielkokomórkowy	rak niedrobnokomórkowy nieokreślony
ACS 2025					
b.d.	13%	87%			
Szczeklik 2024					
b.d.	15%	80-85%			
		30%	40%	b.d.	b.d.
ACS 2023					
2015-2019 kobiety	14%	80%			
		24%	62%	1%	12%
2015-2019 mężczyźni	13%	82%			
		35%	52%	2%	11%
Krzakowski 2025					
b.d.	13%	85%			
Duma 2019					
b.d.	15%	85%			
		25-30%	40%	5-10%	b.d.
Chrostowska-Wynimko 2017					
1995	17-25%	31-40%	25-29%	10%	b.d.
2011	15%	30%	40%	10%	b.d.
2013	b.d.	16%*	69%*	3%*	11%*

*odsetek wśród nowotworów niedrobnokomórkowych

Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca (Szczeklik 2024).



Klasyfikację patomorfologiczną w oparciu o wyniki badania histopatologicznego raka płuca według Światowej Organizacji Zdrowia przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2025).

Typ	Podtyp
Rak gruczolowy	• Rak gruczolowy tapetujący • Rak gruczolowy groniasty • Rak gruczolowy brodawkowy • Rak gruczolowy drobnobrodawkowy • Rak gruczolowy lity • Rak gruczolowy naciekający z wytwarzaniem śluzu z odmianami w postaci raka mieszanego z wytwarzaniem i bez wytwarzania śluzu • Rak gruczolowy koloidalny • Rak gruczolowy z komórek typu płodowego • Rak gruczolowy z komórek typu jelitowego • Rak gruczolowy o niewielkiej inwazyjności z odmianami w postaci raka z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu • Zmiany przedinwazyjne: ○ atypowa hiperplazja gruczolowa ○ rak gruczolowy <i>in situ</i> z wytwarzaniem lub bez wytwarzania śluzu
Rak płaskonabłonkowy	• Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący • Rak płaskonabłonkowy nierogowaciejący • Rak płaskonabłonkowy bazaloidny • Rak limfoepitelialny • Zmiana przedinwazyjna rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i>
Nowotwory neuroendokryne	• Rak drobnokomórkowy z odmianą w postaci raka złożonego • Rak wielkokomórkowy z odmianą w postaci raka złożonego • Rakowiaki typowy i atypowy • Zmiana przedinwazyjna - rozlana hiperplazja idiopatyczna płuc
Rak wielkokomórkowy	
Rak gruczolowo-płaskonabłonkowy	
Raki mięsakowate	• Rak mięsakowaty pleomorficzny • rak wrzecionowatokomórkowy • rak olbrzymiokomórkowy • Mięsakorak • Blastoma płuc
Raki typu z gruczołów ślinowych	• Rak śluzowo-naskórkowy • Rak gruczolowo-torbielowaty
Raki inne i niesklasyfikowane	• Rak z obecnością zaburzeń NUT (NUT carcinoma) • Niezróżnicowany nowotwór klatki piersiowej z niedoborem SMARCA4

Klasyfikację histologiczną raka płuca uzupełnia podział według stopnia zróżnicowania (złożliwość histologiczna - G):

- GX - brak możliwości określenia zróżnicowania,
- G1 - zróżnicowanie wysokie,
- G2 - zróżnicowanie umiarkowane,
- G3 - zróżnicowanie niskie,
- G4 - rak niezróżnicowany (Krzakowski 2025).

Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie w wyborze metody leczenia (Krzakowski 2025).

2.2 Etiologia i patogeneza

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.

Dominującym czynnikiem etiologicznym są substancje zawarte w dymie tytoniowym. Szacuje się, że palenie tytoniu odpowiada za 90% przypadków zachorowań na raka płuca u mężczyzn i 80% u kobiet. Dym tytoniowy zawiera kilka tysięcy związków chemicznych, z których kilkadziesiąt to substancje o udowodnionym silnym działaniu rakotwórczym. Do głównych kancerogenów należą węglowodory aromatyczne (benzopiren, dibenzoantracen), które powodują mutacje antyjonogenu p53. Ryzyko zachorowania jest proporcjonalne do długości czasu palenia tytoniu, liczby wypalanych papierosów oraz wieku rozpoczęcia palenia. U osób, które zaprzestały palenia tytoniu, ryzyko zachorowania na raka płuca stopniowo maleje, by po wielu latach znaleźć się na poziomie około dwukrotnie wyższym niż u osób niepalących. Biernie palenie tytoniu także wiąże się z wyższym ryzykiem zachorowania na raka płuca w porównaniu z osobami nienarażonymi na dym tytoniowy - szacuje się, że ok. 20-50% osób „niepalących”, które chorują na raka płuca, to bierni palacze tytoniu (Krzakowski 2025, KRN, Siddiqui 2023).

Wśród czynników ryzyka zachorowania na nowotwór płuc na drugim miejscu klasyfikuje się kontakt z kancerogennymi substancjami chemicznymi i pierwiastkami promieniotwórczymi. Do substancji tego typu należą między innymi: azbest (długotrwała ekspozycja na pyły zawierające włókna azbestu stanowi podstawowy czynnik ryzyka zachorowania na międzybłonniaka opłucnej), arsen nieorganiczny, kadm, chrom, nikiel, eter halogenowy, chlorek winylu, krzemionka, a spośród pierwiastków promieniotwórczych wymienia się głównie radon. Radon to bezbarwny i bezwonny gaz powstający na drodze rozpadu radioaktywnego radu, który z kolei jest produktem rozpadu uranu znajdującego się w skorupie ziemskiej. Produkty rozpadu promieniotwórczego wywołują mutacje, które mogą doprowadzić do powstania nowotworu. Ekspozycja na promieniowanie jonizujące np. u osób poddanych wcześniej radioterapii na okolicę klatki piersiowej lub pracowników kopalń narażonych na promieniowanie jonizujące również stanowi czynnik ryzyka zachorowania na raka płuca. Wskazano również wzrost ryzyka zachorowania przy długotrwałej ekspozycji na spaliny węgla i paliw płynnych (Catekinois 2006, KRN).

Wzrost ryzyka zachorowania na raka płuc może być spowodowany także przez zanieczyszczenie środowiska, a przede wszystkim - powietrza. Z przeprowadzonych badań wynika, iż ryzyko zachorowania na raka płuca jest zdecydowanie większe w regionach silnie zurbanizowanych, uprzemysłowionych, z rozwiniętą siecią transportu, w szczególności opartą na wykorzystaniu silników spalinowych (Chen 2008).

Czynniki genetyczne oraz ich rola w zakresie powstania nowotworu płuc nie są jak dotąd dobrze poznane. Częste występowanie raka płuca w niektórych rodzinach może być związane z genetycznie uwarunkowaną skłonnością do nadmiernej aktywacji związków rakotwórczych zawartych w dymie tytoniowym lub ze zbyt wolnym usuwaniem tych związków z organizmu.

Słonność do wolnej naprawy uszkodzeń DNA w komórkach nabłonka oddechowego po działaniu czynników rakotwórczych również może być dziedziczona (KRN). Z przeprowadzonych badań wynika, że 8% zachorowań na nowotwór płuca jest związane z czynnikami dziedziczenia - u krewnych osób z nowotworem płuca, ryzyko zachorowania wzrasta 2-4-krotnie (Yang 2013). Predyspozycje genetyczne odgrywają szczególną rolę u osób młodych oraz niepalących, u których rozpoznawany jest rak płuca (ACS 2023, ERS).

Ryzyko zachorowania na nowotwór płuc wrasta również 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 raka płuc przypada w ósmej oraz na przełomie szóstej i siódmej dekady życia odpowiednio u mężczyzn i kobiet (Krawczyk 2015).

Rak płuc może stanowić także nowotwór wtórny, powstały na skutek przerzutów do płuc u pacjentów już chorych onkologicznie. Do nowotworów, które często dają przerzuty do płuc należą: rak nerki, rak piersi, rak jelita grubego, czerniak, mięsaki kości i tkanek miękkich. Komórki nowotworowe do płuc dostają się przez naczynia chłonne lub krwionośne (Krawczyk 2015).

Jednym z czynników zwiększających ryzyko raka płuc jest także zakażenie wirusem HIV. Szacuje się, że osoby zakażone wirusem HIV mają wyższe ryzyko zachorowania na raka płuc, niż osoby niezakażone, z szacunkowym ryzykiem względnym w zakresie od 2 do 11. Rak płuc u osób zakażonych wirusem HIV rozwija się prawie wyłącznie u osób palących, ale zakażenie wirusem HIV wydaje się zwiększać ryzyko zachorowania co najmniej 2,5-krotnie. W porównaniu z pacjentami z rakiem płuca w populacji ogólnej, pacjenci zakażeni wirusem HIV z rakiem płuca są znacznie młodszy. Większość pacjentów z zakażeniem wirusem HIV i rakiem płuca jest diagnozowanych w zaawansowanym stadium choroby i ma znacznie krótszą medianę przeżycia. U osób zakażonych wirusem HIV rak płuca jest najczęstszym i najbardziej śmiertelnym nowotworem złośliwym niezwiązanym z AIDS, stanowiącym około 16% zgonów (Alberg 2013). Większość tych przypadków stanowią gruczolakoraki (Hou 2013).

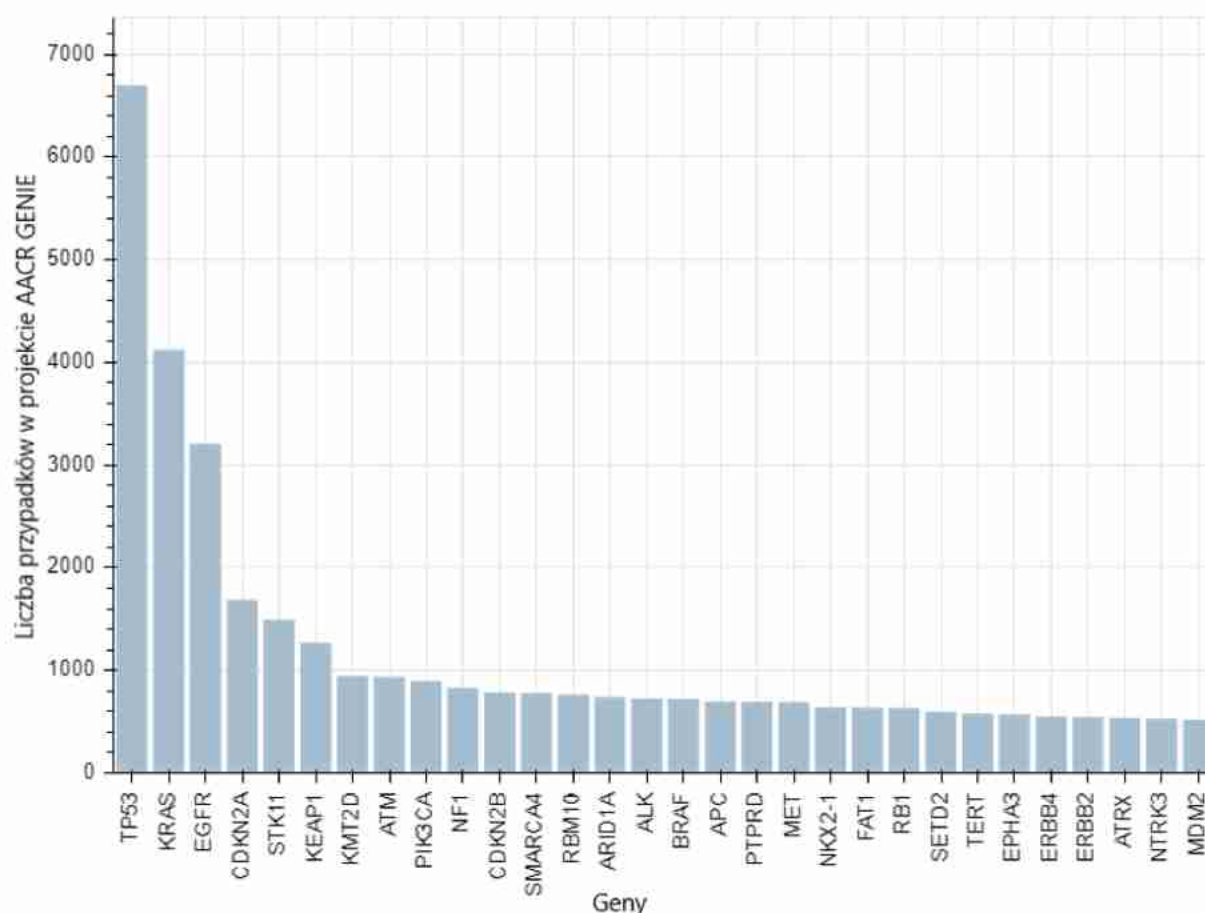
Choroby płuc, takie jak przewlekłe śródmiąższowe zapalenie płuc i idiopatyczne zwłóknienie płuc także zwiększają ryzyko wystąpienia raka płuc (Siddiqui 2023).

Patofizjologia raka płuca jest bardzo złożona i nie do końca poznana. Przypuszcza się, że wielokrotne narażenie na czynniki rakotwórcze, w szczególności dym papierosowy, prowadzi do dysplazji nabłonka płuc. W przypadku gdy ekspozycja na czynniki rakotwórcze trwa, prowadzi to do mutacji genetycznych i wpływa na syntezę białek. To z kolei zaburza cykl komórkowy i sprzyja karcynogenezie (Siddiqui 2023). Inicjacja procesu karcynogenezy ma miejsce dość wcześnie, o czym świadczą podobne mutacje genetyczne między obecnymi a byłymi palaczami (np. delecja 3p, mutacje p53). Palenie powoduje zatem tzw. „efekt pola” na nabłonku płuc, zapewniając dużą liczbę zainicjowanych komórek, zwiększając przy tym ryzyko ich transformacji. Ciągła ekspozycja na dym papierosowy pozwala na akumulację dodatkowych mutacji wynikających z chronicznego podrażnienia i obecności promotorów dymu papierosowego (np. nikotyna, fenol, formaldehyd). Czas między początkiem palenia a zachorowaniem na raka płuc jest stosunkowo długi i wynosi 20-25 lat. Ryzyko zachorowania na raka zmniejsza się po zaprzestaniu palenia, ale istniejące zainicjowane komórki mogą się rozwijać, jeśli inny czynnik rakotwórczy kontynuuje ten proces (Herbst 2008, Larsen 2011, Miller 2005).

Najczęstsze mutacje genetyczne odpowiedzialne za rozwój raka płuca to MYC, BCL2, c-KIT, p53 i RB dla drobnokomórkowego raka płuca oraz EGFR, KRAS, CD44 i p16 dla niedrobnokomórkowego raka płuca (Herbst 2008, Larsen 2011, Siddiqui 2023). Mutacje te dotyczą genów supresorowych guza (powodując ich inaktywację) lub onkogenów (powodując ich aktywację), prowadząc do niekontrolowanej replikacji i wzrostu komórek w płucach.

Według danych z bazy międzynarodowego konsorcjum *Projekt AACR GENIE* najczęstsze zmiany genetyczne (mutacje, reorganizacje, amplifikacje), związane z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, dotyczą genów: TP53, KRAS, EGFR, CDKN2A i STK11. Najczęściej zmienione geny w niedrobnokomórkowym raku płuca zestawiono na Ryc. 2. Zmiany te to najczęściej mutacje (My Cancer Genome 2017, AACR Project GENIE 2017).

Ryc. 2. Najczęściej zmienione geny w NDRP (My Cancer Genome 2017).



2.3 Rozpoznanie

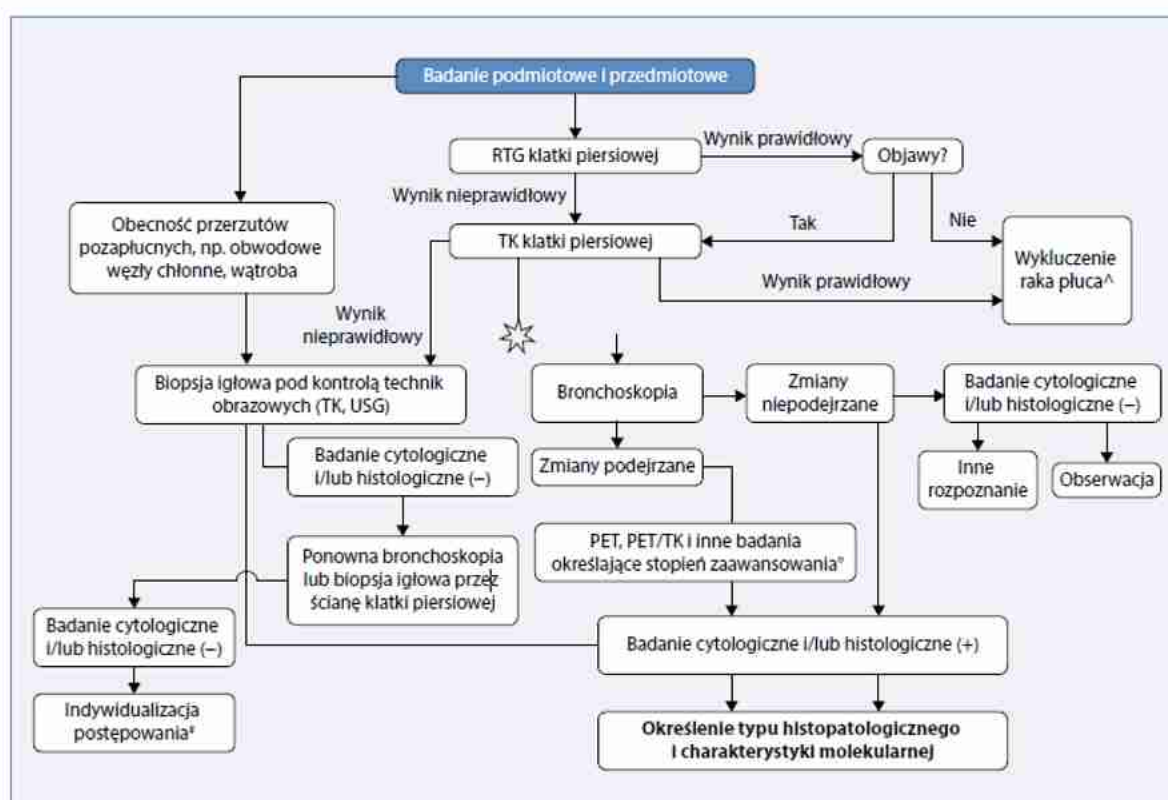
Procedura diagnostyczna raka płuc obejmuje rozpoznanie oraz określenie stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Rozpoznanie nowotworu płuc obejmuje:

- badanie podmiotowe (wywiad lekarski, ocena czynników ryzyka rozwoju choroby),
- badanie przedmiotowe (ocena objawów),
- ocenę obrazową,

- ocenę endoskopową dróg oddechowych/bronchofiberoskopię,
- badanie cytologiczne,
- ocenę stanu sprawności,
- ocenę parametrów laboratoryjnych,
- badanie patomorfologiczne,
- badanie molekularne.

Zasady postępowania diagnostycznego przedstawiono na Ryc. 3. Szczegółowy opis poszczególnych badań przeprowadzanych w ramach diagnostyki nowotworu płuc zamieszczono poniżej.

Ryc. 3. Postępowanie diagnostyczne w raku płuca (Krzakowski 2025).



Rak płuca jest jednym z nowotworów złośliwych, w przypadku których objawy choroby pojawiają się zwykle późno. W przypadku podejrzenia raka płuca **badanie podmiotowe** przeprowadzane jest w kierunku oceny objawów (m.in. kaszel, duszności, ból w klatce piersiowej, krwiotłucie) oraz dokładnej oceny narażenia na czynniki rozwoju nowotworu tj. czynnego lub biernego narażenia na dym tytoniowy, występowania nowotworów w rodzinie, czy ekspozycji na szkodliwe czynniki środowiskowe (Krzakowski 2025).

U osób z podejrzeniem raka płuca kolejnym etapem jest przeprowadzenie **badania przedmiotowego**, które uwzględnić powinno w szczególności:

- objawy związane ze zwężeniem lub zamknięciem światła oskrzeli (asymetria drżenia klatki piersiowej, odgłosu opukowego lub szmeru pęcherzykowego oraz osłabienie szmeru pęcherzykowego, stłumienie odgłosu opukiwania), miejscowy (ogniskowy) świszczący oddech nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy w nieprawidłowym miejscu,
- powiększenie obwodowych węzłów chłonnych (zwłaszcza nadobojczykowych),
- objawy obecności wysięku opłucnowego (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego),
- objawy obecności wysięku osierdziowego i nacieku mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, arytmia),
- objawy zespołu żyły głównej górnej (SVCS) (obrzęk twarzy, zwiększona duszność, powiększony obwód szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i ściany klatki piersiowej, zasinienie twarzy i błon śluzowych),
- powiększenie wątroby (hepatomegalię),
- bolesność uciskowa układu kostnego i ściany klatki piersiowej,
- objawy paranowotworowe,
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego,
- pomiar masy ciała w stosunku do wartości niezależnej (Krzakowski 2025).

Wystąpienie wyżej wymienionych objawów podczas badania fizykalnego układu oddechowego u osoby obciążonej zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka płuca jest bezwzględnym wskazaniem do prowadzenia dalszej diagnostyki (Krzakowski 2025).

Istotnym elementem w diagnostyce raka płuc jest także **ocena stanu sprawności** pacjentów, która powinna być przeprowadzona z wykorzystaniem skali wg Zubroda przyjętej przez WHO i ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) (Tab. 3, Krzakowski 2025, Szczeklik 2015).

Tab. 3. Skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO i ECOG (Szczeklik 2015).

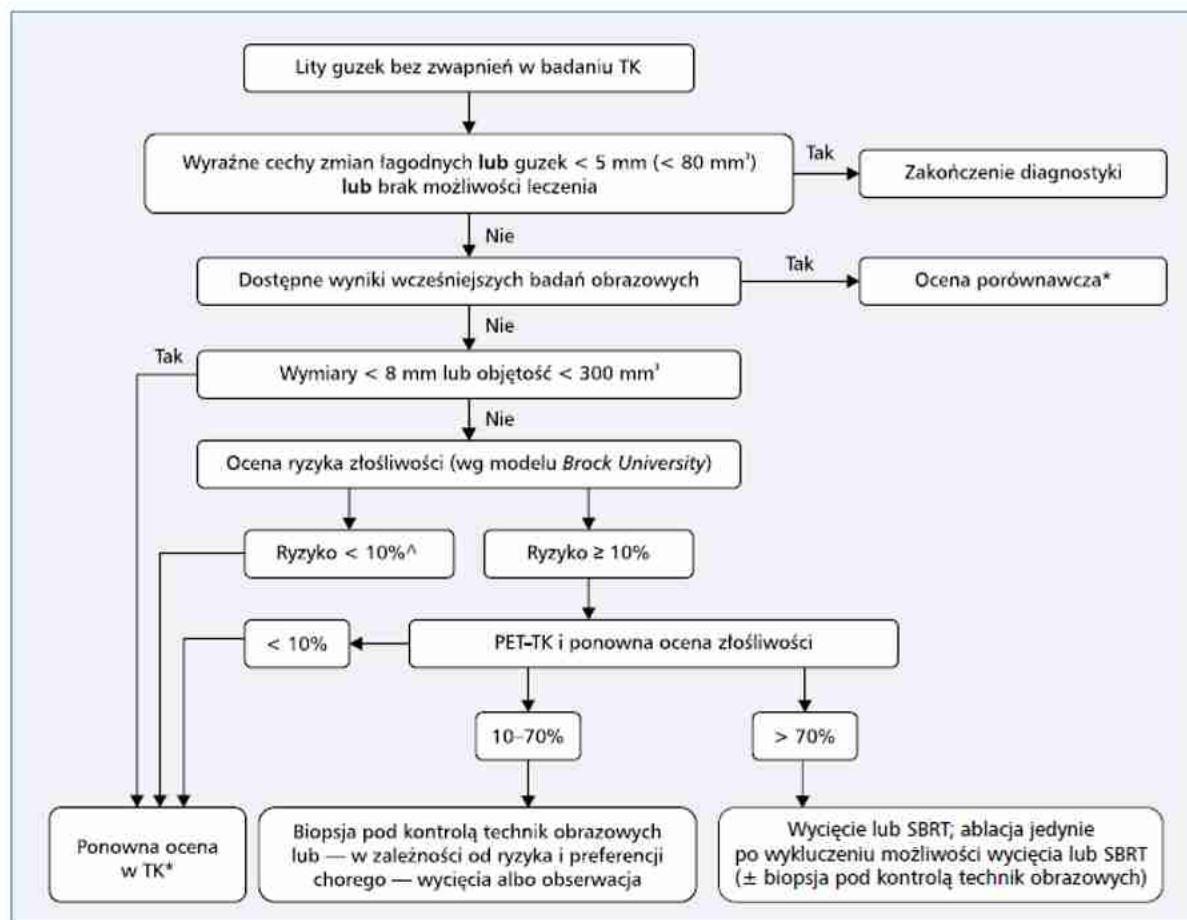
Stopień sprawności	Definicja
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, zdolność chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność do wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku lub w fotelu całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

Kluczową rolę w diagnostyce nowotworu płuc stanowią **badania obrazowe**. Badania te pozwalają określić umiejscowienie guza w płucu, ustalenie zaawansowania regionalnego oraz wykrycie przerzutów odległych. Badania obrazowe obejmują:

- badanie RTG klatki piersiowej - pozwala na wykrycie zmian radiologicznych spowodowanych przez guza, takich jak: cień okrągły w miąższu płuca, niedodma, powiększenie węzłów chłonnych wnek lub śródpierścia, obecność płynu w jamie opłucnowej, uniesienie kopuły przepony po stronie guza związane z porażeniem nerwu przeponowego (prawidłowy RTG klatki piersiowej nie wyklucza nowotworu płuca),
- tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej - podstawowe badanie do oceny zaawansowania miejscowego (nie zawsze pozwala rozpoznać ograniczone naciekanie śródpierścia lub ściany klatki piersiowej, lub zidentyfikować ognisko nowotworowe w niedodmowym miąższu płuc) i powiększenia węzłów chłonnych (kryterium średnicy węzła >1 cm jako podejrzanego o obecność przerzutu wiąże się z dużym odsetkiem rozpoznań fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych),
- pozytonową tomografię emisyjną (PET i PET-TK) - pozwala wykryć niewielkie przerzuty w śródpiersiowych węzłach chłonnych oraz określić zasięg nowotworu w obrębie niedodmy, a także wykryć ogniska nowotworowe poza klatką piersiową, umożliwia optymalną kwalifikację chorych do radykalnego leczenia operacyjnego lub radykalnej radioterapii, a w połączeniu z TK pozwala dokładnie wyznaczyć obszar napromieniania, jeśli u chorych z dużym prawdopodobieństwem zajęcia węzłów śródpiersiowych w TK wykonanie PET nie jest możliwe, zaleca się ich biopsję podczas mediastinoskopii albo pod kontrolą USG przez ścianę oskrzela bądź przetyku,
- badanie MRI - badanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego, przydatne w ocenie niektórych lokalizacji guza, np. w sąsiedztwie lub w obrębie kręgosłupa czy w szczycie płuca (Krawczyk 2015, Krzakowski 2025, Szczeklik 2024).

Ważnym problemem jest diagnostyka pojedynczych guzków o nieokreślonym charakterze i średnicy ≤ 3 cm w miąższu płucnym, wykrywanych często w TK klatki piersiowej wykonanej w ramach badań przesiewowych lub z innych wskazań. Szczegółowe postępowania w takiej sytuacji znajdują się – między innymi – w zaleceniach *American College of Chest Physicians (ACCP)*, *Fleischner Society* i *British Thoracic Society (BTS)* (Ryc. 4) (Krzakowski 2025).

Ryc. 4. Początkowe postępowanie diagnostyczne u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2025).



Badanie bronchofiberoskopowe (badanie endoskopowe dróg oddechowych) wskazane jest u pacjentów z podejrzeniem raka płuca z racji konieczności przy kwalifikowaniu do leczenia operacyjnego (w tym radykalnego), możliwości uzyskania próbki cytologicznej lub histologicznej, a także pomocne jest w ocenie stopnia zaawansowania raka. Badanie wykonywane jest za pomocą bronchoskopu - specjalnego urządzenia wprowadzanego przez nos lub usta. Badanie to pozwala na ocenę zaawansowania miejscowych zmian wewnątrzoskrzelowych, pobieranie materiału do badania mikroskopowego (wycinki ze ściany oskrzela/guza, przezoskrzelowa biopsja płuca i węzłów chłonnych pod kontrolą USG wewnątrzoskrzelowej (EBUS), popłuczyny oskrzelowe) (Krawczyk 2015, Krzakowski 2025, Szczeklik 2024).

Badania cytologiczne obejmują przede wszystkim badanie płwociny (obecnie rzadziej wykorzystywane), płynu z jamy opłucnej, popłuczyn oskrzelowych, materiału z BAC (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa) przezoskrzelowej, lub przezprzetykowej (pod kontrolą USG) albo transtorakalnej (przez ścianę klatki piersiowej, na ogół pod kontrolą USG (lub TK), w przypadku guzów w obwodowych częściach płuc) (Szczeklik 2024, Krawczyk 2015).

W ramach innych metod rozpoznania raka płuca wymienia się również: **aspiracyjną biopsję cienkoigłową**, przeprowadzaną przez ścianę klatki piersiowej oraz przy kontroli tomografii komputerowej, która pozwala na pobranie wycinka tkanki objętej zmianą nowotworową, **badanie histologiczne obwodowych węzłów chłonnych** z podejrzeniem przerzutu (nado-bojczykowych, w szczelinie mięśni pochyłych), **wziernikowanie śródpiersia** (tj. mediastino-

skopia - pozwala na zobrazowanie zawartości śródpiersia, polega na wprowadzeniu media-stinoskopu poprzez nacięcie na szyi o rozmiarze 3-5 cm), **wideotorakoskopię** (jedna z endoskopowych metod diagnostycznych), **torakocentezę** (polega na nakłuciu jamy opłucnowej). Jeśli ww. wymienione metody nie pozwalają ustalić rozpoznania – zwykle niezbędna jest **torakotomia** (polega na otwarciu ściany klatki piersiowej) (Krawczyk 2015, Szczeklik 2024).

Przed rozpoczęciem leczenia radykalnego (chirurgia, radioterapia) uzupełnienie diagnostyki stanowić powinna ocena wydolności oddechowej na podstawie **badania spirometrycznego** i **badania wysiłkowego** oraz **stanu układowo-naczyniowego** (elektrokardiografia i echokardiografia oraz w uzasadnionych sytuacjach elektrokardiografia wysiłkowa i koronarografia) (Krawczyk 2015).

W ramach wstępnej diagnozy raka płuca konieczne jest wykonanie odpowiednich **badania laboratoryjnych**, tj. pełnej morfologii krwi z rozmazem i wskaźników układu krzepnięcia, badań biochemicznych (poziom glukozy, kreatyniny, mocznika, sodu, potasu, wapnia, bilirubiny i transaminazy, fosfatazy alkalicznej w surowicy i LDH) oraz analizę ogólną moczu. Inne badania wykonywane są w zależności od indywidualnych wskazań. W ramach wstępnej diagnozy i monitorowania przebiegu leczenia nie zaleca się oceny markerów surowicy, m.in. antygenu rakowo-łagodowego (CEA) lub fragmentów cytokeratyny 19 (CYFRA 21-1) (Krzakowski 2025).

Istotnym elementem w diagnostyce raka płuca jest **badanie patomorfologiczne**, które umożliwia ostateczne rozpoznanie nowotworu po dokładnym badaniu komórek i tkanek uzyskanych ze zmiany nowotworowej. Celem oceny patomorfologicznej w diagnostyce raka płuca jest określenie typu i podtypu histologicznego, zakresu guza, różnicowania zmian pierwotnych i wtórnych, ocena tzw. marginesów chirurgicznych oraz wykrycie zaburzeń genetycznych o istotnym znaczeniu dla wyboru leczenia systemowego. Podstawowe badania w diagnostyce patomorfologicznej raka płuca obejmują:

- ocenę histologiczną próbki tkanki pobranej podczas bronchofiberoskopii lub większych zabiegów chirurgicznych,
- ocenę cytologiczną wymazu lub popłuczyn z oskrzeli,
- ocenę histologiczną lub cytologiczną materiału uzyskanego z biopsji przez ścianę klatki piersiowej, oskrzela lub przetyku lub płynu z jamy opłucnej (Krzakowski 2025, Krawczyk 2015).

Ocena patomorfologiczna powinna uwzględniać określenie cech neuroendokrynnych na podstawie obrazu mikroskopowego oraz wykonanie badania IHC (reakcja immunohistochemiczna). Na podstawie materiału otrzymanego do badania mikroskopowego określa się typ oraz podtyp morfologiczny raka, tj. stwierdza się czy jest on drobnokomórkowy (DRP) czy niedrobnokomórkowy (NDRP), a w przypadku diagnostyki NDRP ustala się, czy wykazuje on różnicowanie gruczolowe, czy płaskonabłonkowe. Dokładne określenie postaci morfologicznej nowotworu wymaga wykonania dodatkowych badań z wykorzystaniem znakowanych przeciwciał immunohistochemicznych (najczęściej stosowane jest przeciwciało TTF-1, którego ekspresja wskazuje na różnicowanie gruczolowe raka, lub przeciwciało p40 lub p63, wskazujące na immunofenotyp raka płaskonabłonkowego). W przypadku gdy nie uda się ustalić postaci morfologicznej raka, a wyniki wykonanych reakcji immunohistochemicznych są negatywne, wówczas nowotwór określa się mianem raka niedrobnokomórkowego typu NOS (ang. *not otherwise specified*), czyli bez możliwości ustalenia podtypu morfologicznego (Ambroziewicz 2020).

W przypadku uzasadnionych trudności w uzyskaniu materiału do badania, przy równoczesnym występowaniu cech klinicznych i radiologicznych wskazujących na bardzo duże prawdopodobieństwo nowotworu zespół wielospecjalistyczny może podjąć decyzję o rozpoczęciu leczenia bez rozpoznania patomorfologicznego (Krzakowski 2025).

Diagnoza raka płuca obejmuje obecnie również **badania molekularne**. Ocenę biomarkerów można przeprowadzić z użyciem materiału tkankowego i cytologicznego (np. w aspiracie uzyskanym z biopsji cienkoigłowej przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela). Alternatywą dla badań molekularnych z wykorzystaniem tkanek lub materiału cytologicznego jest zastosowanie krążącego we krwi wolnego od osocza DNA (cfDNA), tzw. biopsja płynna (Krzakowski 2025).

Osoby z rozpoznaniem rakiem gruczołowym lub rakiem niedrobnokomórkowym typu NOS (tj. NDRP bez możliwości ustalenia podtypu morfologicznego) powinny mieć wykonane badania w kierunku występowania mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji genu ALK i ROS1. Badania te umożliwiają indywidualny dobór leczenia. Zatem możliwość zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR, u chorych na gruczolakoraka i NDRP typu NOS, należy ocenić w oparciu o obecność istotnych klinicznie pierwotnych mutacji genu EGFR (aktywujących i odpowiedzialnych za oporność), które występują *de novo* u odpowiednio 10-15% oraz 1% pacjentów. W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorami EGFR I lub II generacji zaleca się wykonanie powtórnej biopsji w celu obecności wtórnej mutacji T790M w genie EGFR (mutacja związana z opornością na TKI EGFR). Ocena statusu KRAS nie jest konieczna, ponieważ nie ma wpływu na wybór leczenia systemowego. U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka lub nieokreślonym NDRP bez mutacji aktywujących w genie EGFR należy ocenić geny ALK i ROS1 w celu wykrycia rearanżacji, które występują odpowiednio u 3-5% i 1% chorych. Obecność rearanżacji w obu genach powinna być potwierdzona przez hybrydyzację fluorescencyjną *in situ* (FISH). Wskazana jest jednak wstępna selekcja pacjentów na podstawie oceny ekspresji białek fuzyjnych ALK i ROS1 za pomocą IHC. Obecność rearanżacji genu ALK lub ROS1 jest wskazaniem do zastosowania kryzotyningu lub innych inhibitorów kinazy tyrozynowej ALK. Obecnie do praktyki wprowadzana jest metoda sekwencjonowania nowej generacji (NGS), która umożliwia jednoczesną ocenę stanu wielu genów i skraca czas badań molekularnych. Złożoność i trudności interpretacyjne powodują, że test NGS powinien być wykonywany wyłącznie w laboratoriach posiadających udokumentowane doświadczenie w tym zakresie. U chorych w zaawansowanym stadium choroby, kwalifikujących się do immunoterapii inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego określić należy ekspresję białka PD-L1 (Krzakowski 2019). U pacjentów z rozpoznaniem innym niż rak płaskonabłonkowy powinny być wykonane wszystkie markery predykcyjne, w tym również ekspresja białka PD-L1. U pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem płaskonabłonkowym wykonuje się wyłącznie predykcyjny test immunochemiczny w kierunku ekspresji białka PD-L1 (Ambroziewicz 2020).

W celu właściwego i skutecznego leczenia raka płuca niezbędne jest precyzyjne **określenie stopnia zaawansowania klinicznego** choroby nowotworowej, przeprowadzane w oparciu o klasyfikację TNM, która obejmuje ocenę:

- stanu guza pierwotnego (cecha T, ang. *tumor*),
- regionalnych węzłów chłonnych (cecha N, *node*),
- narządów, w których mogą wystąpić przerzuty (cecha M, ang. *metastasis*) (Krzakowski 2025).

Na podstawie łącznej oceny cech T, N i M określany jest kliniczny stopień zaawansowania NDRP. W Tab. 4 i Tab. 5 zestawiono odpowiednio szczegółowy sposób klasyfikacji stopnia zaawansowania TNM raka płuca oraz ocenę poszczególnych cech TNM (Krzakowski 2025, Szczeklik 2024). W zależności od pogrupowania tych kategorii wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania nowotworu płuca, które w pewnym uproszczeniu oznaczają następujące sytuacje kliniczne:

- I - nowotwór ograniczony do mięszu płuca, nienaciekający struktury śródpiersia i niezajmujący regionalnych węzłów chłonnych,
- II° - nowotwór ograniczony do mięszu płuca z przerzutami do węzłów chłonnych wnęki płuca,
- III° - nowotwór naciekający ważne struktury śródpiersia, kręgosłup lub ścianę klatki piersiowej lub tworzący przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia lub węzłów chłonnych nadobojczykowych,
- IV° - rozsiew do jamy opłucnej lub do narządów odległych (najczęściej do mózgu, wątroby, nadnerczy, kości i płuca) (KRN).

Na podstawie badania histologicznego ustala się stopień złośliwości nowotworu (Krzakowski 2025, Szczeklik 2024). W chwili rozpoznania NDRP odsetek chorych w stopniach I-II, III i IV wynosi – odpowiednio – około 25%, 35% i 40% (Krzakowski 2025).

W przypadku oceny stopnia zaawansowania DRP dotychczas stosowano uproszczoną klasyfikację, wyróżniającą postać ograniczoną (nowotwór nieprzekraczający połowy klatki piersiowej, ew. z zajęciem węzłów chłonnych wnekowych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach, w tym także z ew. wysiękiem nowotworowym w jamie opłucnej po stronie guza) i postać rozległą (ogniska nowotworu poza obszarem postaci ograniczonej). Obecnie zaleca się stosowanie klasyfikacji TNM, tak jak w raku niedrobnokomórkowym. Częstość występowania DRP w stopniach I-III i IV według klasyfikacji TNM wynosi w momencie rozpoznania około 35% i 65% (Krzakowski 2025, Szczeklik 2024).

U chorych na raka płuca poddanych wycięciu mięszu płucnego i węzłów chłonnych ostateczny stopień zaawansowania nowotworu określa się na podstawie badania patomorfologicznego materiału operacyjnego. Określony w ten sposób „patologiczny” stopień zaawansowania (pTNM) jest dokładniejszy i lepiej odzwierciedla rokowanie pacjentów niż stopień zdefiniowany klinicznie (cTNM) (Krzakowski 2025).

Tab. 4. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2024).

Cecha	Charakterystyka
Guz pierwotny (T)	
Tx	guz rozpoznawany na podstawie stwierdzenia komórek nowotworowych w popłuczynach oskrzelowych, ale niewidoczny radiologicznie lub bronchoskopowo
T0	nie ma cech guza pierwotnego
Tis	rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)
T1	guz o największym wymiarze ≤ 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną trzewną, w badaniu bronchoskopowym nie nacieka oskrzela głównego*
T1(mi)	rak gruczolowy minimalnie inwazyjny**
T1a	guz o największym wymiarze ≤ 1 cm*

T1b	guz o największym wymiarze >1 cm, ale ≤2 cm*
T1c	guz o największym wymiarze >2 cm, ale ≤3 cm*
T2	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤5 cm lub o ≥1 z następujących cech: - naciekający główne oskrzele, ale nie dochodzący do rozwidlenia tchawicy - naciekający opłucną trzewną - guz powodujący niedodmę lub obturacyjne zapalenie płuca sięgające okolicy wnęki, obejmujące część płuca lub całe płuco
T2a	guz o największym wymiarze >3 cm, ale ≤4 cm
T2b	guz o największym wymiarze >4 cm, ale ≤5 cm
T3	guz o największym wymiarze >5 cm, ale ≤7 cm lub o ≥1 z następujących cech: - bezpośrednio naciekający opłucną ścienną, ścianę klatki piersiowej (w tym guz szczytu płuca), nerw przeponowy lub osierdzie - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie tego samego płata płuca
T4	guz o największym wymiarze >7 cm lub o ≥1 z następujących cech: - naciekający przeponę, śródpiersie, serce, duże naczynia, tchawicę, nerw krtaniowy wsteczny, przelyk, rozwidlenie tchawicy lub trzon kręgu - guz z odrębnymi ogniskami raka w obrębie innego płata tego samego płuca
Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych (N)	
Nx	nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	przerzuty w węzłach przyoskrzelowych lub węzłowych po stronie guza lub ich bezpośrednie naciekanie
N2	przerzuty w węzłach śródpiersiowych po stronie guza i/lub w węzłach pod ostrogą główną
N3	przerzuty w przeciwnych węzłach węzłowych lub śródpiersiowych przerzuty w węzłach nadobojczykowych
Przerzuty odległe (M)	
Mx	nie można ocenić obecności przerzutów odległych
M0	nie stwierdza się przerzutów odległych
M1a	odrębne ognisko lub ogniska raka w drugim płucu - ogniska raka w opłucnej lub w osierdziu lub wysięk nowotworowy w jamie opłucnej lub jamie osierdza†
M1b	pojedyncze przerzuty odległe (poza klatką piersiową)††
M1c	mnogie przerzuty odległe (poza klatką piersiową) w jednym lub wielu narządach

*Rzadkie, powierzchownie rozprzestrzeniające się guzy o dowolnym wymiarze z naciekiem ograniczonym do ściany oskrzela (również oskrzela głównego) są także klasyfikowane jako T1a.

**Pojedynczy rak gruczolowy ≤3 cm, głównie tapetujący przegrody międzypłuczerzykowe, z naciekiem ≤5 mm w jednym z ognisk.

†Zwyczajnie płyn w jamie opłucnej lub jamie osierdza w przebiegu raka płuca ma charakter nowotworowy. U niewielkiej części chorych badania mikroskopowe płynu z jamy opłucnej lub jamy osierdza nie wykazują obecności komórek nowotworu, płyn nie zawiera krwi i nie ma charakteru wysięku. Jeśli nie ma przesłanek klinicznych do wiązania wysięku z nowotworem, obecności płynu w jamie opłucnej lub jamie osierdza, nie należy brać pod uwagę w klasyfikacji zaawansowania nowotworu.

††Dotyczy także pojedynczego, odległego (nieregionalnego) węzła chłonnego.

Tab. 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Szczeklik 2024).

Stopień	T	N	M
rak ujęty	x	0	0
stopień 0	is	0	0
stopień IA1	1(mi)	0	0
	1a	0	0
stopień IA2	1b	0	0

stopień IA3	1c	0	0
stopień IB	2a	0	0
stopień IIA	2b	0	0
stopień IIB	1a, 1b, 1c	1	0
	2a	1	0
	2b	1	0
	3	0	0
stopień IIIA	1a, 1b, 1c	2	0
	2a, 2b	2	0
	3	1	0
	4	0, 1	0
stopień IIIB	1a, 1b, 1c	3	0
	2a, 2b	3	0
	3	2	0
	4	2	0
stopień IIIC	3	3	0
	4	3	0
stopień IVA	dowolny	dowolny	1a, 1b
stopień IVB	dowolny	dowolny	1c

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Rak płuca we wczesnym stadium zaawansowania przebiega zazwyczaj bezobjawowo. 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.

Objawy raka płuca można podzielić na ogólnoustrojowe, związane z miejscowym wzrostem, związane z przerzutami oraz zespoły paranowotworowe:

- Objawy ogólnoustrojowe:
 - postępujący ubytek masy ciała i osłabienie - występująco późno,
 - ból stawów,
 - podwyższenie ciepłoty ciała,
 - zaburzenie czucia powierzchownego,
 - objawy zakrzepowego zapalenie żył,
- Objawy związane z miejscowym wzrostem/szerzeniem się nowotworu:
 - kaszel - najczęstszy objaw, dotyczy 80% pacjentów (u palaczy tytoniu często zmiana charakteru kaszlu),
 - nawracające stany zapalne - dotyczy 40% pacjentów,
 - duszność - spowodowana płynem w jamie opłucnej, dotyczy 15% pacjentów,

- ból w klatce piersiowej - dotyczy 15% pacjentów,
- krwiotłucie - bardziej charakterystyczny objaw, który pojawia się u 20-50% pacjentów,
- zaburzenia połykania,
- nawracające zapalenie płuc (zwłaszcza w tej samej lokalizacji) - wynika z gorszej drożności dużych oskrzeli i tendencji do zalegania wydzieliny, która łatwo ulega infekcjom,
- zespół żyły głównej górnej, który polega na znacznym utrudnieniu lub zamknięciu przepływu krwi przez żyłę główną górną, najczęściej spotykany przy masywnym zajęciu śródpiersia, objawiający się obrzękiem głowy i szyi, czasami również kończyny górnej, oraz obfitym systemem naczyń żylnych uwiadczniających się na skórze klatki piersiowej (objawy nie są charakterystyczne wyłącznie dla nowotworów klatki piersiowej i mogą występować również w innych chorobach, w tym nienowotworowych),
- ból opłucnowy (przy zajęciu opłucnej),
- ból barku promieniujący do palców ręki po tej samej stronie, charakterystyczny dla guzów zlokalizowanych w górnej części płuca,
- zespół Hornera - choroba spowodowana przerwaniem współczulnego unerwienia oka pomiędzy ośrodkiem w pniu mózgu, a samym okiem, (guz w szczycie płuca), może być objawem guza, który rozwija się w szczycie płuca i nacieka pień współczulny uszkadzając go,
- zaburzenia rytmu serca (przy nacieczeniu osierdzia i serca),
- chrypka (w wyniku porażenia nerwu krtaniowego wstecznego),
- dysfagia (w wyniku wtórnej achalazji lub masywnego zajęcia górnej części śródpiersia),
- w zaawansowanych stadiach choroby objawy przedmiotowe zmian w płucach (zespół żyły głównej górnej, objawy płynu w jamie opłucnej, niedodmy lub zapalenia płuc),
- Objawy związane z przerzutami:
 - powiększenie węzłów chłonnych nadobojczykowych, szyjnych lub pachowych,
 - ból (lub bolesność uciskowa) kości, złamania patologiczne lub objawy uciskowe - rzadziej,
 - w przypadku przerzutów do OUN: ból głowy, objawy ogniskowe i inne objawy neurologiczne (np. napady drgawek, zaburzenia równowagi), zmiany zachowania i zaburzenia osobowości,
 - w przypadku przerzutów w wątrobie: powiększenie wątroby, ból w nadbrzuszu, nudności, żółtaczka,
- Zespoły paranowotworowe:
 - endokrynologiczne - zespół Cushinga (podwyższenie poziomu kortyzolu lub innych steroidów nadnerczowych, w tym kortykotropiny - ACTH, w surowicy

krwi), zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH), zespół raka-wiaka, zespół Schwartz-Barttera (nadmierne wydzielanie hormonu antydiuretycznego - ADH), hiperkalcemia, hipoglikemia, nadczynność tarczycy, i inne,

- nerwowo-mięśniowe - neuropatie obwodowe, encefalopatie, zwyrodnienie kory mózdzku, zespół miasteniczny Lamberta i Eatona (zaburzenie gospodarki wapniowej w organizmie), zapalenie wielomięśniowe,
- skórne - rogowacenie ciemne, zapalenie skórno-mięśniowe, SLE (toczeń rumieniowaty układowy), twardzina układowa,
- kostne - osteoartropatia przerostowa, palce pałeczkowate,
- naczyniowe - wędrujące zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych, niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdza,
- hematologiczne - niedokrwistość, DIC (zespół rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego) (Krawczyk 2015, KRN, Krzakowski 2025, Szczeklik 2024).

Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Rokowanie pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania nowotworu. Ogółem 5 lat przeżywa około 10-15% chorych, u których rozpoznano NDRP (operowanych i nieoperowanych łącznie). U chorych kwalifikujących się do resekcji NDRP, tj. w stadium I-IIIa, 5 lat przeżywa około 40% pacjentów. Najgorzej rokującą grupę stanowią chorzy w IV stadium zaawansowania, u których mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy (Szczeklik 2024). Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Szczeklik 2024).

Stadium zaawansowania NDRP wg klasyfikacji TNM	Odsetek 5-letnich przeżyć
I (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	60-80%
II (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	40-50%
III A (pacjenci po doszczętnej resekcji NDRP)	15-25%
III (pacjenci otrzymujący radio(chemio)terapię	ok. 35% (40% po konsolidującej immunoterapii)
IV	b.d.*

*mediana czasu przeżycia wynosi 10-12 miesięcy

Biorąc pod uwagę zasięg rozprzestrzeniania się nowotworu płuc według klasyfikacji SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*), która określa rokowania pacjentów onkologicznych w oparciu o zasięg rozprzestrzeniania się raka i grupuje nowotwory na lokalne, regionalne oraz z przerzutami odległymi, 5-letnie przeżycie pacjentów z NDRP wynosi 27%, przy czym 64% w przypadku 27%, u których chorobę rozpoznaje się w stadium miejscowym (ACS 2025). Dane dotyczące 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP zdiagnozowanych w latach 2014-2020 z uwzględnieniem zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuc wg klasyfikacji SEER (ACS 2025).

Klasyfikacja SEER	Odsetek 5-letnich przeżyć
-------------------	---------------------------

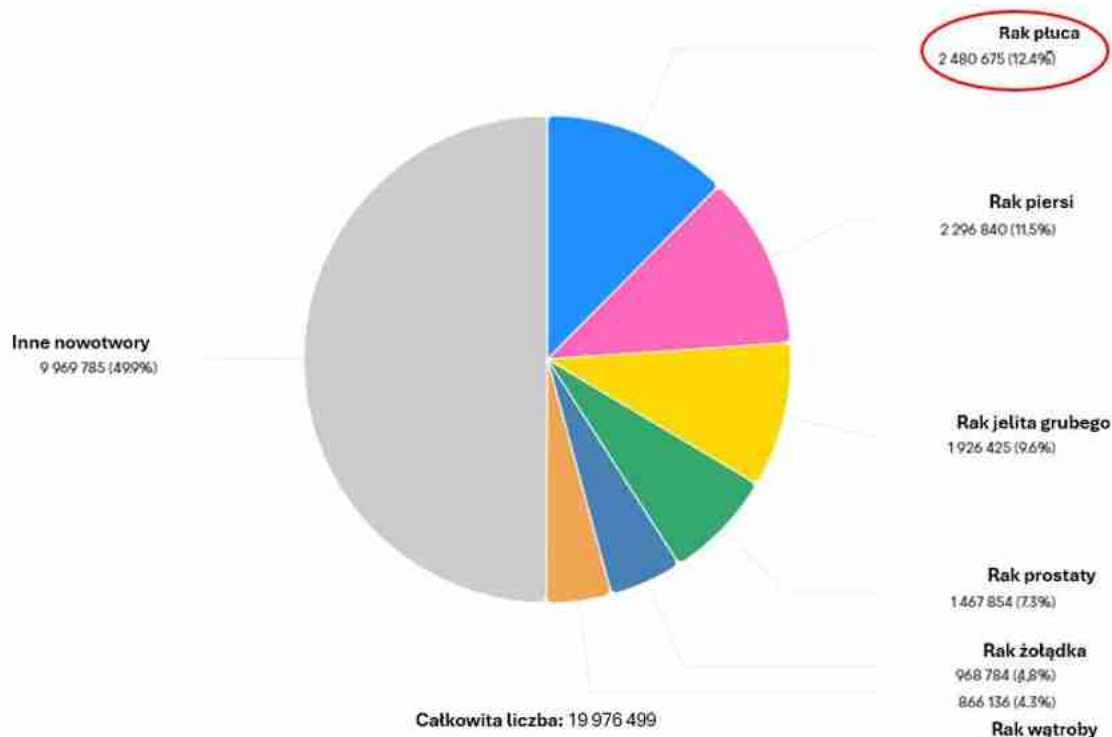
lokalny NDRP	64%
regionalny NDRP	36%
NDRP z przerzutami odległymi	9%
NDRP ogółem	27%

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

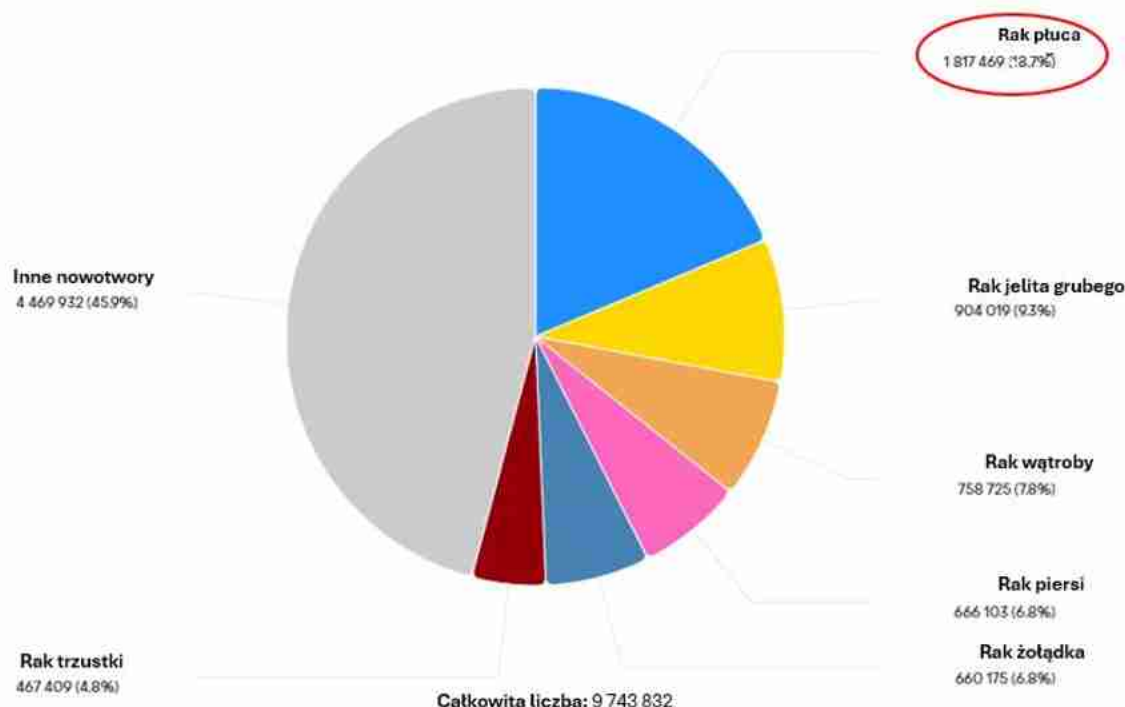
2.5.1 Zapadalność i umieralność w Europie i na świecie

Rak płuca jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2022 roku na świecie odnotowano blisko 2,5 mln nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 12,4% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 5). Rak płuca stanowi odpowiednio u mężczyzn i kobiet 15,2% i 9,4% wszystkich nowotworów. W 2022 roku rak płuca stanowił najczęstszą przyczynę zgonów z powodu nowotworów na świecie - zarejestrowano blisko 1,8 mln zgonów, co stanowi 19% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (Ryc. 6) (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 5. Liczba zachorowań z powodu raka na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



Ryc. 6. Liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



Szacunkowe dane epidemiologiczne z bazy GLOBOCAN dotyczące zachorowalności i umieralności na raka płuca w analogiczny sposób do danych światowych przedstawiają się dla Europy tj. rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej nowo zdiagnozowanych nowotworów (trzeci po raku piersi i jelita grubego) i stanowił najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów. W 2022 roku w krajach Europy odnotowano ponad 485 tys. nowych przypadków raka płuca, co stanowi 10,8% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory oraz blisko 376 tys. zgonów, co z kolei stanowi 18,9% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Rak płuca stanowił odpowiednio u mężczyzn i kobiet 13,4% i 7,9% wszystkich nowotworów. Na raka płuca blisko 2-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni (GLOBOCAN 2022). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca), w Europie i na świecie zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Zapadalność				
Ogółem	2 480 675	2 108 574	484 554	411 871
Mężczyźni	1 572 045	1 336 238	317 284	269 691
Kobiety	908 630	772 336	167 270	142 180
Umieralność				
Ogółem	1 817 469	1 544 849	375 784	319 416
Mężczyźni	1 233 241	1 048 255	251 187	213 509
Kobiety	584 228	496 594	124 597	105 907

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

W Tab. 9 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zachorowalności i umieralności z powodu raka płuca w 20 krajach Unii Europejskiej. Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajem o najniższym wskaźniku zachorowalności jak również z najniższą śmiertelnością jest Szwecja. Z kolei w Danii, Węgrzech i w Holandii odnotowano najwyższy współczynnik zachorowalności, a na Węgrzech i następnie w Polsce odnotowano największy wskaźnik umieralności (EIU 2020).

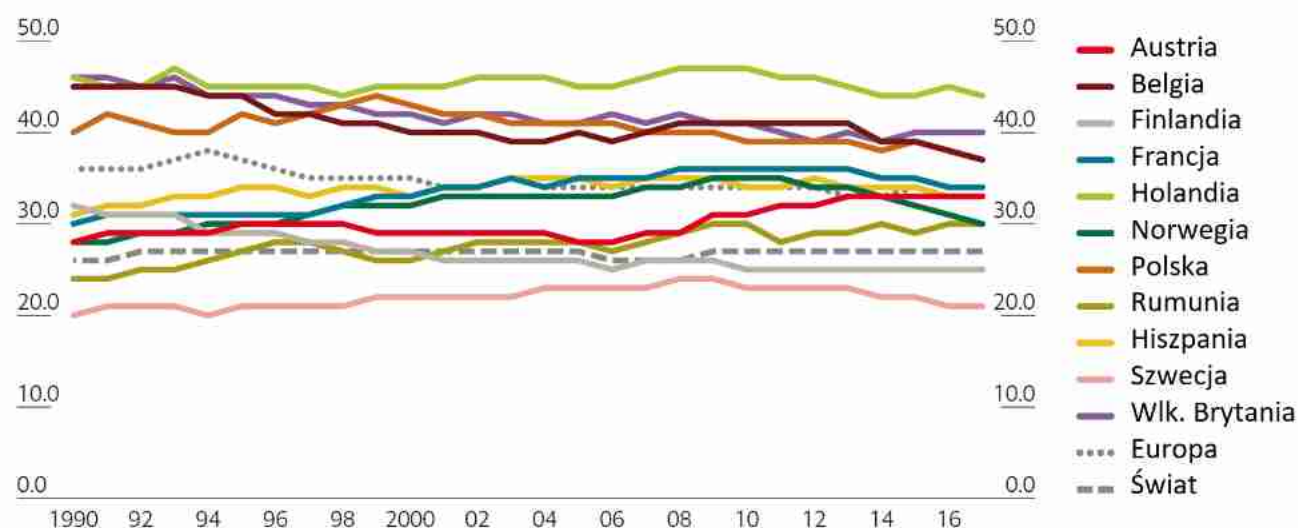
Tab. 9. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zapadalności i umieralności z powodu raka płuca w 20 krajach UE (EIU 2020).

Kaj/Region	Zapadalność (wsp./na 100 tys.)	Umieralność (wsp./na 100 tys.)
Austria	33	24
Belgia	37	32
Bułgaria	28	33
Chorwacja	38	31
Czechy	33	27
Dania	44	35
Finlandia	25	20
Francja	34	29
Grecja	36	33
Hiszpania	33	25
Holandia	44	36
Irlandia	32	27
Niemcy	38	28
Norwegia	30	22
Polska	37	39
Rumunia	30	30
Szwecja	21	19
Węgry	45	45
Wlk. Brytania	40	30
Włochy	30	24
Europa	33	27
Świat	27	24

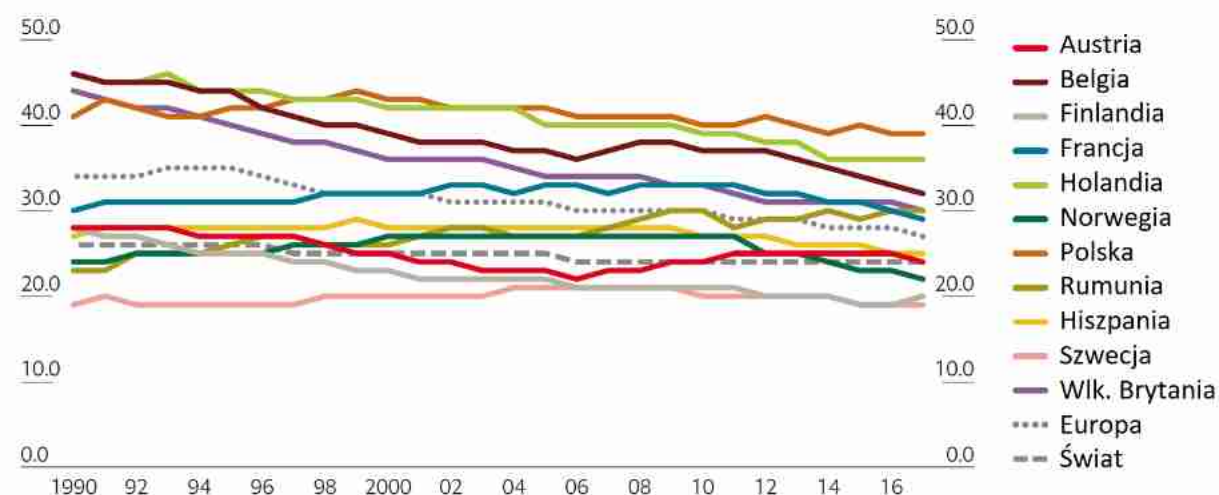
Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące zachorowalności i umieralności na raka płuca w latach 1990-2017 w krajach europejskich przedstawiono odpowiednio na Ryc. 7 i Ryc. 8. Na podstawie analizy danych dotyczących zapadalności na raka płuca wnioskować można o stale niskim, w porównaniu z innymi krajami, wskaźniku zapadalności w Szwecji oraz stale podwyższonym wskaźniku w Holandii. W przypadku pozostałych państw tendencja zmian jest zróżnicowana. Przykładowo, w Norwegii i Rumunii odnotowano tendencje wzrostowe, podczas gdy Belgia i Finlandia doświadczyły znacznych spadków liczby zachorowań na nowotwór płuca. Z kolei w Wielkiej Brytanii liczba zachorowań spadała do 2011 roku, po czym uległa stabilizacji. W przypadku wskaźników umieralności na raka płuca w krajach o początkowo wysokich wskaźnikach tj. Belgia, Wielka Brytania i Holandia przez lata odnotowywano spadek liczby zgonów z powodu raka płuca, przez co najwyższym wskaźnikiem zgonów w 2017 roku

charakteryzowała się Polska. W Szwecji konsekwentnie w ciągu 27 lat odnotowywano najniższy wskaźnik umieralności, przy czym w 2017 roku Szwecji, w zakresie najmniejszej liczby zgonów z powodu raka płuca, dorównuje również Finlandia (EIU 2019).

Ryc. 7. Wskaźniki zapadalności (na 100 tys.) na raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).



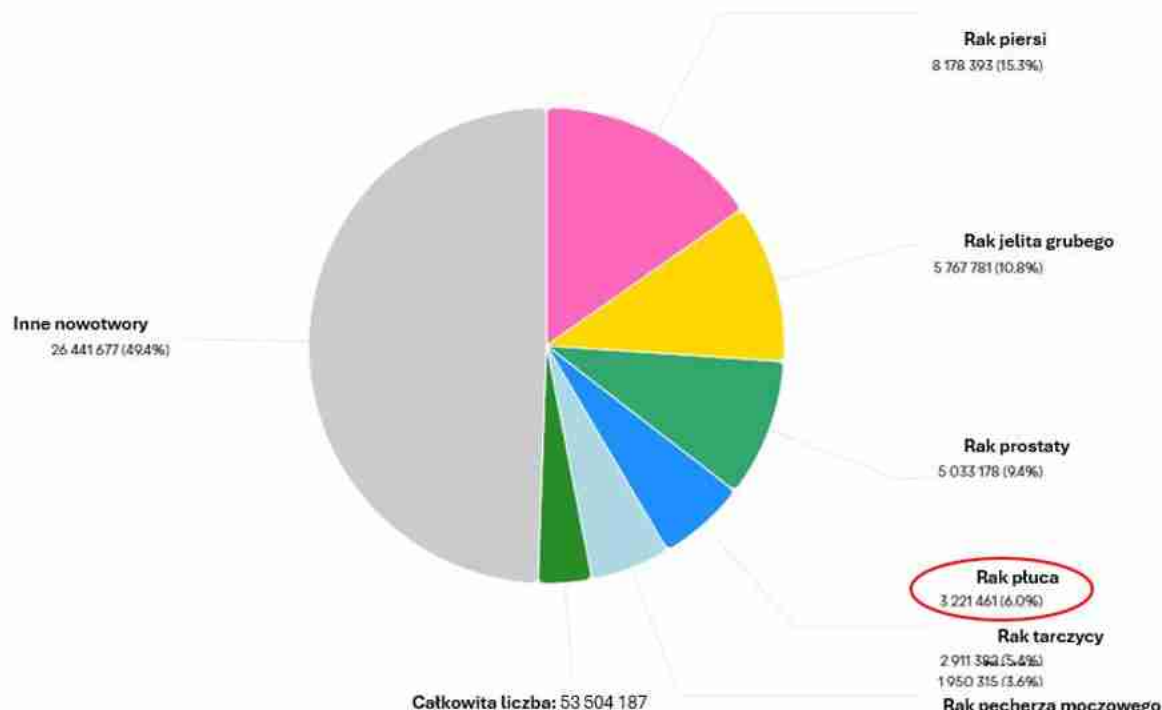
Ryc. 8. Wskaźniki umieralności (na 100 tys.) na raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).



2.5.2 Chorobowość w Europie i na świecie

Rak płuca jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Europie i na świecie. Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2022 roku na świecie pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła ponad 3,2 mln, co stanowi 6,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory (Ryc. 9). Jednoroczna i trzyletnia chorobowość na świecie w 2022 roku wynosiła odpowiednio 1,28 mln i ponad 2,51 mln (Tab. 10) (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 9. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



Tab. 10. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej, i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
1-roczna chorobowość				
Ogółem	1 277 987	1 086 289	245 981	209 084
Mężczyźni	783 326	665 827	156 373	132 917
Kobiety	494 661	420 462	89 608	76 167
3-letnia chorobowość				
Ogółem	2 514 730	2 137 521	479 485	407 562
Mężczyźni	1 500 339	1 275 288	297 436	252 821
Kobiety	1 014 391	862 232	182 049	154 742
5-letnia chorobowość				
Ogółem	3 221 461	2 738 242	610 169	518 644
Mężczyźni	1 898 235	1 613 500	374 455	318 287
Kobiety	1 323 226	1 124 742	235 714	200 357

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Szacunkowe dane epidemiologiczne z bazy GLOBOCAN dotyczące częstości występowania raka płuca w analogiczny sposób do danych światowych przedstawiają się dla Europy tj. rak płuca w 2022 roku był jednym z najczęściej występujących nowotworów (po raku piersi, raku jelita grubego i raku prostaty oraz dla 3 - i 5-letniej chorobowości również po raku pęcherza moczowego). W 2022 roku w krajach Europy 1-rocza chorobowość wyniosła ponad 246 tys., co stanowi 7,0% ogólnej liczby chorych na nowotwory. Z kolei 3-letnia i 5-letnia chorobowość

w Europie wynosiła odpowiednio 479 tys. i 610 tys. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca) w Europie i na świecie zestawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej, i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Świat		Europa	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
1-roczna chorobowość				
Ogółem	1 277 987	1 086 289	245 981	2 738 242
Mężczyźni	783 326	665 827	156 373	1 613 500
Kobiety	494 661	420 462	89 608	1 124 742
3-letnia chorobowość				
Ogółem	2 514 730	2 137 521	479 485	407 562
Mężczyźni	1 500 339	1 275 288	297 436	252 821
Kobiety	1 014 391	862 232	182 049	154 742
5-letnia chorobowość				
Ogółem	3 221 461	2 738 242	610 169	518 644
Mężczyźni	1 898 235	1 613 500	374 455	318 287
Kobiety	1 323 226	1 124 742	235 714	200 357

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

W Tab. 12 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku częstości występowania raka płuca w 20 krajach Unii Europejskiej. Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajami o najniższym wskaźniku chorobowości jest Bułgaria, Szwecja i Rumunia, podczas gdy w Danii, Holandii i Niemczech odnotowano najwyższy współczynnik chorobowości (EIU 2020).

Tab. 12. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku chorobowości na raka płuca w 20 krajach EU (EIU 2020).

Kraj/Region	Chorobowość (wsp./na 100 tys.)
Austria	67
Belgia	56
Bułgaria	32
Chorwacja	61
Czechy	52
Dania	80
Finlandia	47
Francja	49
Grecja	47
Hiszpania	67
Holandia	79
Irlandia	50
Niemcy	78

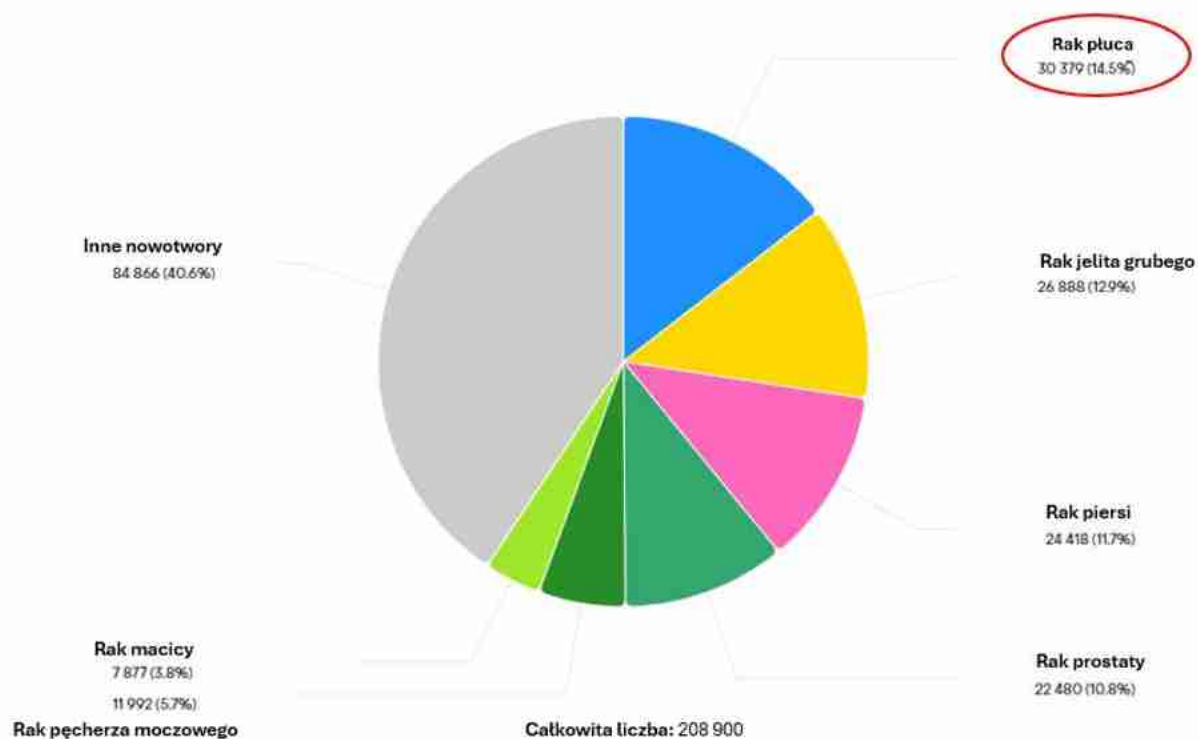
Norwegia	66
Polska	40
Rumunia	32
Szwecja	32
Wlk. Brytania	77
Węgry	50
Włochy	53
Europa	54
Świat	41

2.5.3 Zapadalność i umieralność w Polsce

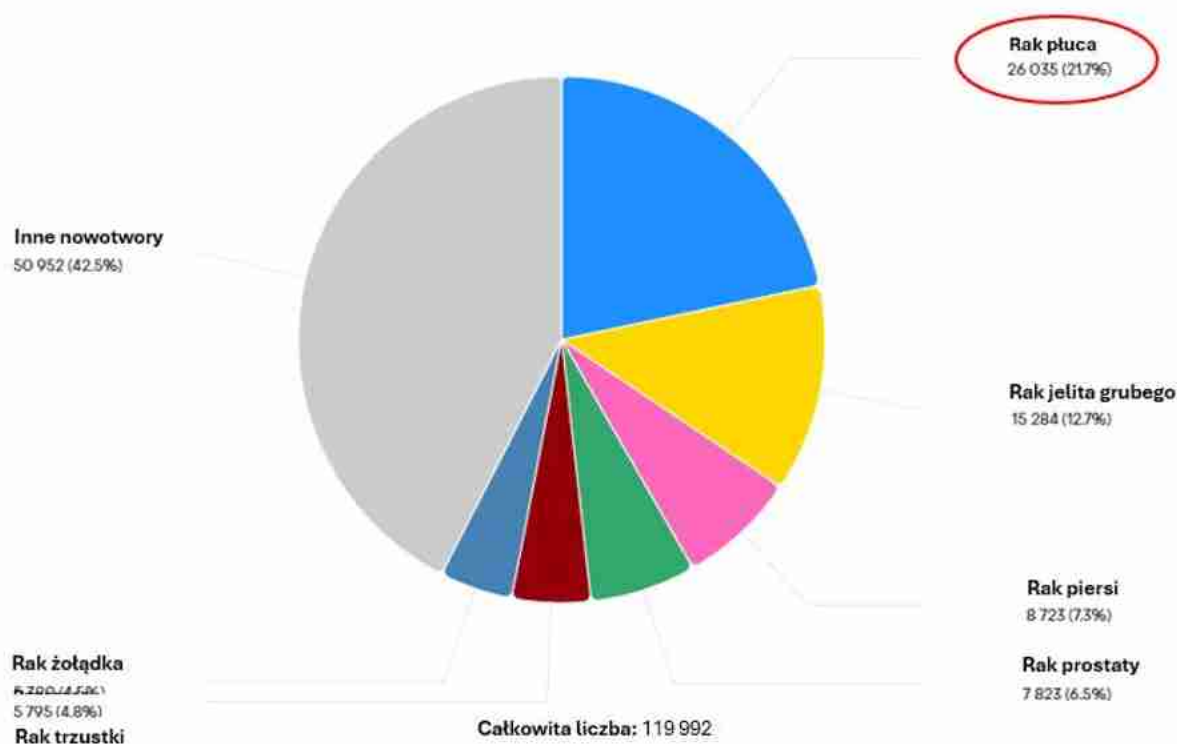
Rak płuca jest najczęściej diagnozowanych nowotworem złośliwym i najczęstszą przyczyną zgonu z powodu nowotworu złośliwego w Polsce.

Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2022 roku w Polsce odnotowano ponad 30 tys. nowych przypadków nowotworu płuca, co stanowi 14,5% ogólnej liczby zachorowań na nowotwory (Ryc. 10 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zachorowań nowotwór u mężczyzn (15,2%) i drugi, po raku piersi, u kobiet (9,4%). W 2022 roku w Polsce płuca zarejestrowano ponad 26 tys. zgonów z powodu nowotworu, co stanowi 21,7% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów (Ryc. 11). Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór wśród mężczyzn (22,7%) i drugi, po raku piersi, u kobiet (13,5%). Na raka płuca blisko 1,5-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni (GLOBOCAN 2022). Szczegółowe dane dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca) w Polsce zestawiono w Tab. 13.

Ryc. 10. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



Ryc. 11. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



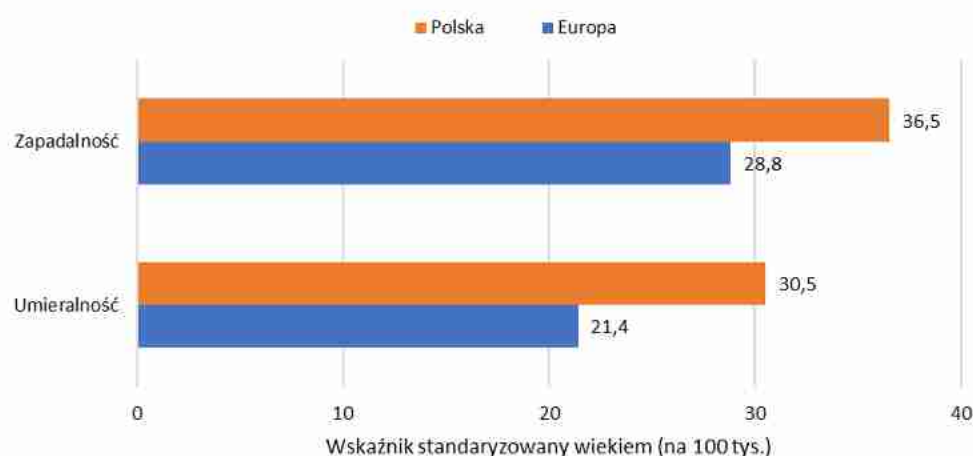
Tab. 13. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

Populacja	Zapadalność		Umieralność	
	Rak płuca	NDRP	Rak płuca	NDRP
Ogółem	30 379	25 822	26 035	22 130
Mężczyźni	19 206	16 325	16 596	14 107
Kobiety	11 173	9 497	9 439	8 023

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Zgodnie z oszacowaniami GLOBOCAN z 2022 roku wskaźniki zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem płuca w Polsce są gorsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 36,5 i 30,5 na 100 tys. osób dla Polski i 28,8 i 21,4 na 100 tys. osób dla Europy (Ryc. 12) (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 12. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie (standaryzowane wiekiem) w 2022 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2022).



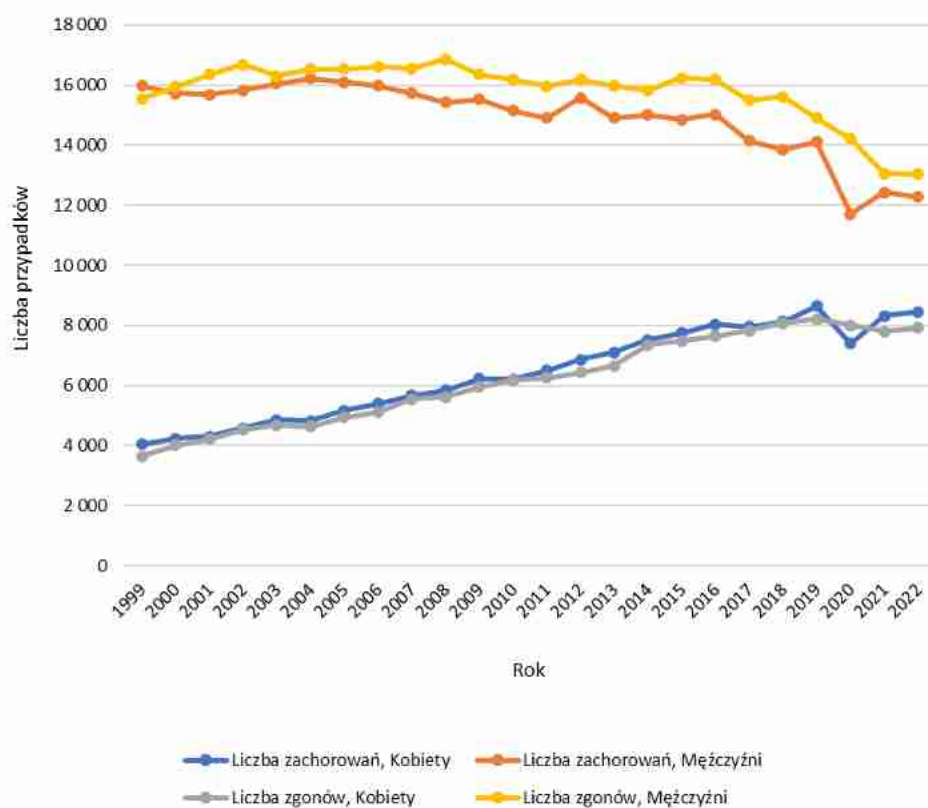
Najnowsze dane z Krajowego Rejestru Nowotworów za 2022 rok wskazują, że liczba nowych przypadków zachorowań na nowotwór płuca i oskrzeli (C34) wyniosła 20 726, w tym 12 278 u mężczyzn i 8 448 u kobiet. Liczba zgonów w 2022 roku wyniosła 20 956, w tym 13 034 u mężczyzn i 7 922 u kobiet (Tab. 14). Od ponad 20 lat obserwowana jest tendencja spadkowa w liczbie zachorowań na raka płuca wśród mężczyzn, odwrotnie niż w przypadku kobiet. Analiza dostępnych danych KRN za lata 1999-2022 wskazała, że od 1999 roku liczba nowo rozpoznanych przypadków raka płuca u mężczyzn zmalała o 23%, tymczasem u kobiet wzrosła o 109%. Tendencja ta ma odzwierciedlenie także w umieralności, gdzie liczba zgonów z powodu raka płuca w latach 1999-2022 zmalała o 16% wśród mężczyzn i wzrosła o 117% u kobiet (Ryc. 13).

Tab. 14. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w Polsce w latach 2010-2022 (KRN).

Rok	Liczba zachorowań			Liczba zgonów		
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
2010	21 358	15 149	6209	22 348	16 187	6161
2011	21 402	14 901	6501	22 216	15 961	6255

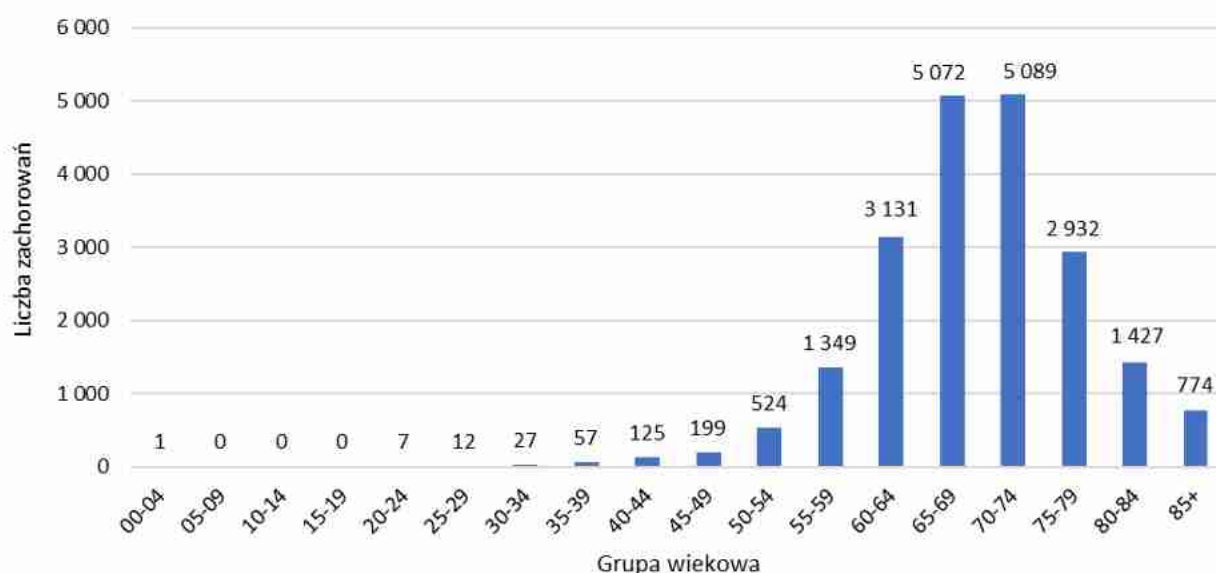
2012	22 424	15 572	6852	22 616	16 182	6434
2013	22 013	14 911	7102	22 628	15 981	6647
2014	22 522	15 001	7521	23 176	15 827	7349
2015	22 607	14 861	7746	23 713	16 238	7475
2016	23 050	15 020	8030	23 812	16 177	7635
2017	22 108	14 150	7958	23 324	15 499	7825
2018	21 975	13 857	8118	23 695	15 619	8076
2019	22 748	14 101	8647	23 107	14 902	8205
2020	19 102	11 709	7393	22 213	14 211	8002
2021	20 729	12 423	8306	20 841	13 046	7795
2022	20 726	12 278	8448	20 956	13 034	7922

Ryc. 13. Zapadalność i umieralność na raka płuca w Polsce wśród kobiet i mężczyzn w latach 1999-2022 wg danych KRN (KRN).



Częstość i struktura zachorowań na raka płuca w Polsce jest zależna od wieku, a ryzyko zachorowania i zgonu wzrasta wykładniczo z wiekiem. Według ostatnich danych KRN około 98% przypadków raka płuca występuje u osób powyżej 50. roku życia, a ponad połowa (74%) po 65. roku życia (Ryc. 14).

Ryc. 14. Zapadalność na raka płuca wg grup wiekowych w 2022 roku wg danych KRN (KRN).



Dane dotyczące zapadalności rejestrowanej i umieralności z powodu raka płuc w Polsce wg Map Potrzeb Zdrowotnych dostępne były dla lat 2013-2021 (MPZ 2024). Ostatnie dane za 2021 wskazały, że zapadalność rejestrowana w wartościach bezwzględnych w 2021 roku wyniosła 20 258, z kolei liczba zgonów - 19 672. W ciągu ostatnich blisko 10 lat odnotowano 12-procentowy spadek zapadalności rejestrowanej na raka płuc i 14-procentowy wzrost liczby zgonów (Tab. 15). Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych w zakresie onkologii przewiduje się, że nowotwór złośliwy płuca w 2029 roku będzie nadal dominującym nowotworem pod względem liczby zachorowań. Szacuje się, że w 2029 roku w Polsce odnotowanych zostanie ponad 32,5 tys. nowych zachorowań na nowotwory złośliwe płuc. Wartość współczynnika umieralności na raka płuca w grupie wieku powyżej 35. roku życia będzie spadać wśród mężczyzn, a wzrastać wśród kobiet (tu nawet o 80%). W grupie wiekowej 35-69 lat wśród kobiet prognozuje się utrzymanie rosnącego trendu współczynnika umieralności, z kolei wśród mężczyzn - znaczny spadek współczynnika. W grupie wieku powyżej 70. roku życia przewiduje się wzrost współczynnika SDR (standaryzowany współczynnik umieralności) zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet (Raport Rak Płuca 2021).

Tab. 15. Liczba zachorowań (rejestrowanych) i zgonów z powodu nowotworu płuc w Polsce w latach 2013-2021 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2024).

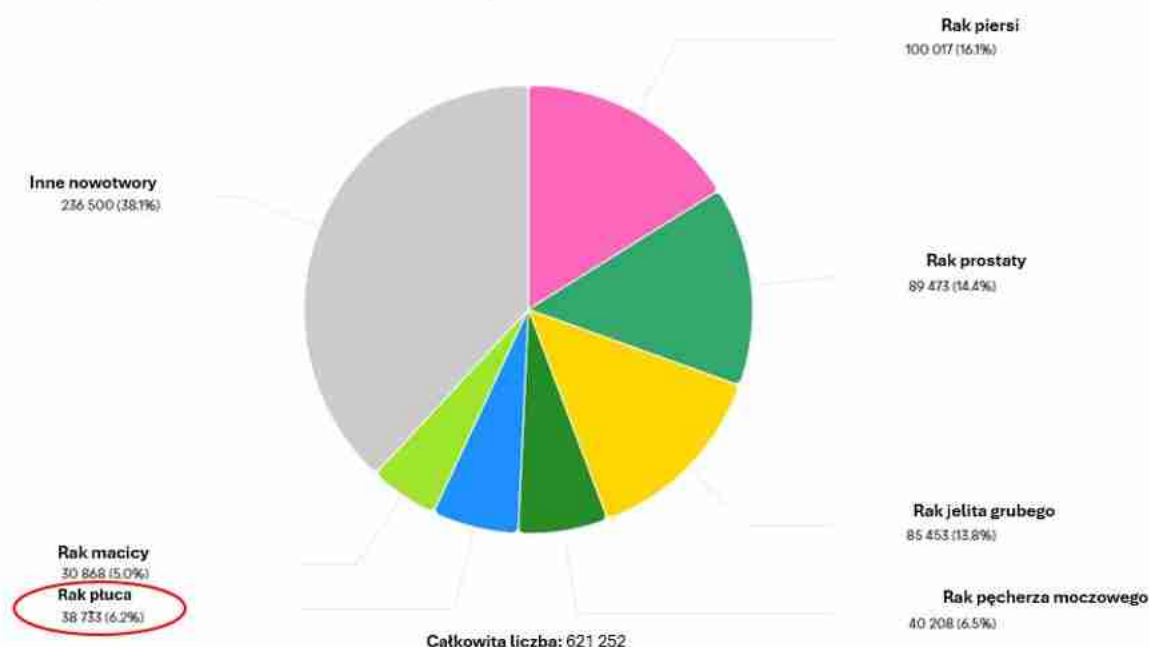
Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
Zapadalność			
2013	15 574	7470	23 044
2014	15 839	7776	23 615
2015	16 283	8409	24 692
2016	16 306	8627	24 933
2017	15 818	8810	24 628
2018	15 701	8921	24 622
2019	15 638	9298	24 936
2020	13 432	8200	21 632
2021	12 354	7904	20 258
Zgony			

2013	12 110	5108	17 218
2014	12 445	5661	18 106
2015	13 073	5946	19 019
2016	13 277	6154	19 431
2017	13 061	6470	19 531
2018	13 224	6635	19 859
2019	13 005	6898	19 903
2020	13 115	7138	20 253
2021	12 483	7189	19 672

2.5.4 Chorobowość w Polsce

Rak płuca jest piątym co do częstości występowania nowotworem w Polsce (po raku piersi, prostaty, jelita grubego, pęcherza moczowego). Według szacunkowych danych z bazy GLOBOCAN (baza danych przygotowana przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem, IARC *Global Cancer Observatory*) w 2022 roku w Polsce pięcioletnia chorobowość na raka płuca wyniosła 38,7 tys., co stanowi 6,2% ogólnej liczby chorych na nowotwory (Ryc. 15). Jedno- i trzyletnia chorobowość w Polsce w 2022 roku wynosiła odpowiednio 15,5 tys. i 30,4 tys. (Tab. 16) (GLOBOCAN 2022).

Ryc. 15. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).



Tab. 16. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).

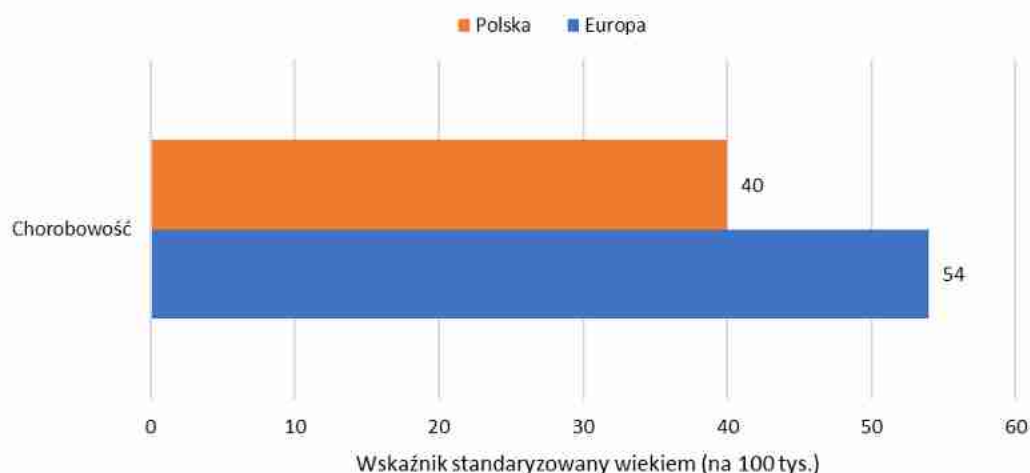
Populacja	Rak płuca	NDRP*
1-rocza chorobowość		
Ogółem	15 539	13 208
Mężczyźni	9 501	8 076

Kobiety	6 038	5 132
3-letnia chorobowość		
Ogółem	30 395	25 836
Mężczyźni	18 088	15 375
Kobiety	12 307	10 461
5-letnia chorobowość		
Ogółem	38 733	32 923
Mężczyźni	22 776	19 360
Kobiety	15 957	13 563

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Wskaźniki chorobowości na raka płuca w Polsce są lepsze od wskaźników europejskich i wynoszą odpowiednio 40 na 100 tys. osób dla Polski vs. 54 na 100 tys. osób dla Europy (Ryc. 16) (EIU 2019).

Ryc. 16. Wskaźniki chorobowości raka płuca w Polsce i Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2019).



Według danych epidemiologicznych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba osób żyjących z chorobą nowotworową płuc rozpoznaną w ciągu poprzedzających 5 lat (2017-2021) wyniosła w Polsce 33 740. Z kolei liczba osób żyjących z nowotworem rozpoznany w ciągu poprzedzających 10 lat (2012-2021) wyniosła 45 264. Zarówno 5- jak i 10 letnia chorobowość w 56% dotyczyła mężczyzn. Chorobowość jednoroczną, 3-letnią, 5-letnią i 10-letnią z rozpoznaniem ICD-10: C34, z uwzględnieniem płci oraz NDRP (przy założeniu, że stanowi on 85% przypadków nowotworów płuca), przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Chorobowość jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór oskrzela i płuca), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2021 roku (KRN).

Populacja	Chorobowość jednoroczna		Chorobowość 3-letnia		Chorobowość 5-letnia		Chorobowość 10-letnia	
	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*	Rak płuca	NDRP*
Ogółem	14 949	12 707	26 397	22 437	33 740	28 679	45 264	38 474

Mężczyźni	8 740	7429	15 043	12 787	18 943	16 102	25 280	21 488
Kobiety	6 209	5278	11 354	9651	14 797	12 577	19 984	16 986

*przy założeniu, że NDRP stanowi 85% przypadków nowotworów płuca

Dane dotyczące chorobowości rejestrowanej (zdefiniowana jako liczba pacjentów przed lub w trakcie leczenia z pominięciem pacjentów w remisji choroby) na raka płuc w Polsce wg Map Potrzeb Zdrowotnych dostępne były dla lat 2013-2021. Ostatnie dane za 2021 wskazały, że chorobowość rejestrowana w wartościach bezwzględnych w Polsce wyniosła 16 051 (MPZ 2024). W ciągu ostatnich blisko 10 lat odnotowano 10-procentowy spadek liczby chorych na raka płuc (Tab. 18).

Tab. 18. Chorobowość rejestrowana* nowotworu płuc w Polsce w latach 2013-2021 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2024).

Rok	Mężczyźni	Kobiety	Razem
2013	11 803	6232	18 035
2014	12 264	6584	18 848
2015	12 631	7195	19 826
2016	12 651	7555	20 206
2017	12 507	7731	20 238
2018	12 346	7929	20 275
2019	12 472	8365	20 837
2020	10 650	7421	18 071
2021	9272	6779	16 051

* chorobowość rejestrowana zdefiniowana jako liczba pacjentów przed lub w trakcie leczenia (z pominięciem pacjentów w remisji choroby)

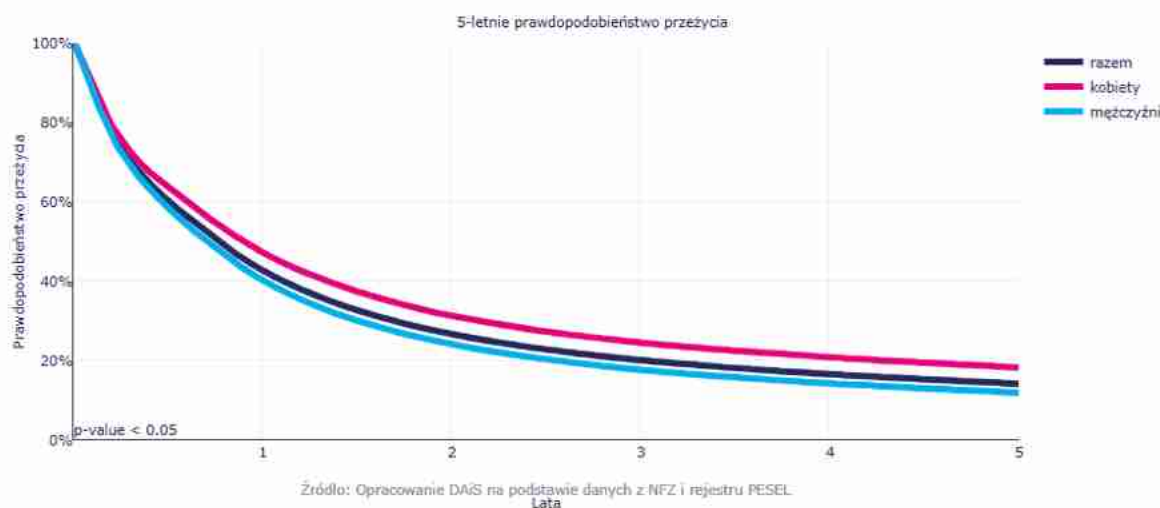
2.5.5 Rokowanie w Polsce

Nowotwór płuca jest jedynym nowotworem, w którym liczba nowych zachorowań jest zbliżona do liczby zgonów. Rak płuca jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych w Polsce.

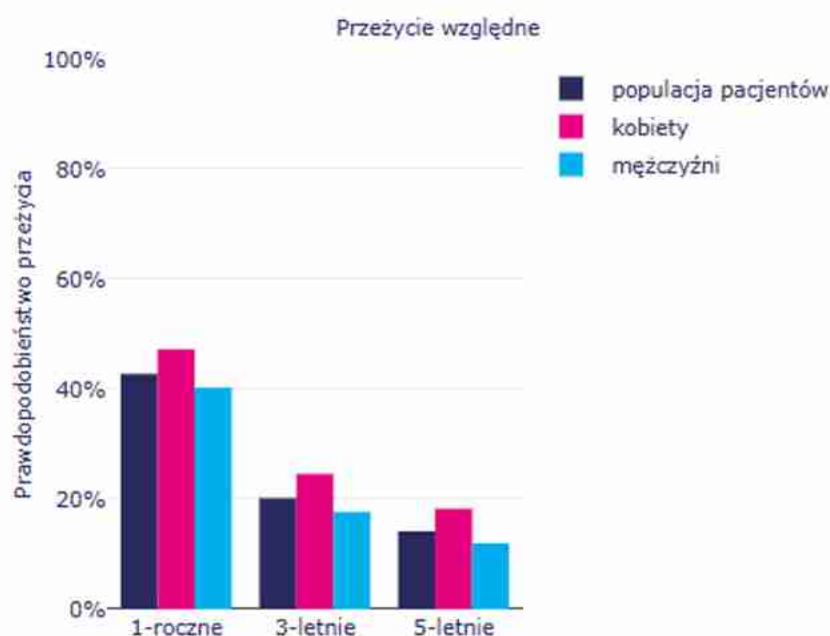
Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, 5-letni standaryzowany wiekiem wskaźnik netto przeżycia pacjenta z rakiem płuca osiągnął 20% w 2021 r., w porównaniu z 15% w 2000 r. Odnotowano niewielką poprawę w zakresie jednorocznego wskaźnika przeżycia z 40% w 2000 r. do 50% w 2021 r. (Raport Rak Płuca 2024). Wyniki badania CONCORD-3, wykazały, że wskaźnik przeżycia w Polsce (w analizowanym okresie 2010-2014) był nieznacznie niższy od średniej UE - 14% w porównaniu z 15% (Allemani 2018).

Stopień zaawansowania klinicznego jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym. Dane z KRN wskazują, że wskaźniki przeżyć 1-letnich i 5-letnich w przypadku raka płuca są najwyższe, jeśli guz zostanie zdiagnozowany wcześniej, w stadium lokoregionalnym - odpowiednio 67% i 33% (w 2021 r.), a najniższe, jeśli diagnoza ma miejsce w stadium przerzutowym - odpowiednio 31% i 5% (w 2021 r.). W przypadku raka płuca, którego stadium w chwili rozpoznania było nieznane, wskaźnik przeżyć 1-letnich wynosił 46%, a 5-letnich 21% w 2021 r. (Raport Rak Płuca 2024). Prawdopodobieństwo przeżycia wśród pacjentów z rozpoznaniem raka płuca przedstawiono na Ryc. 17 i Ryc. 18.

Ryc. 17. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wśród kobiet i mężczyzn z rozpoznaniem rakiem płuca (MPZ 2024).



Ryc. 18. Przeżycie względne w raku płuca (opracowanie DAIS na podstawie danych NFZ i rejestru PESEL (MPZ 2024).



Rak płuca wykrywany jest dość późno, najczęściej w znacznym (III lub IV) stopniu zaawansowania. Zaawansowane postaci raka płuca stanowią około 85% wszystkich zachorowań na raka płuca. Dane Ministerstwa Zdrowia na podstawie danych KRN uzupełnionych o informacje sprawozdawcze NFZ pokazują, że u około połowy chorych rak płuca rozpoznawany jest w IV stopniu zaawansowania (Raport Rak Płuca 2021). Według danych z raportu dotyczącego raka płuca z 2024 r., w chwili rozpoznania NDRP odsetek chorych w stopniach I-II, III i IV wynosi odpowiednio ok. 25%, 35% i 40% (Misja rak płuca 2024).

2.5.6 Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny polskiego społeczeństwa. Skalę tego problemu odzwierciedla liczba zachorowań (20,7 tys.), zgonów (21,0 tys.) oraz osób żyjących z chorobą nowotworową (33,7 tys. z 5-letnią chorobowością) w ostatnim tj. 2022 roku.

W celu pomiaru obciążenia chorobą posłużono się wskaźnikiem DALY, który definiuje się jako lata życia skorygowane niesprawnością (ang. *Disability-Adjusted Life Year*). Wskaźnik ten odzwierciedla lata życia utracone na skutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku życia w zdrowiu. Wartość DALY obliczana jest jako suma utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu - YLL (ang. *Years of Life Lost*) oraz lat przeżytych w niesprawności - YLD (ang. *Years Lived with Disability*) dla osób z daną jednostką chorobową lub jej skutkami (CEAR).

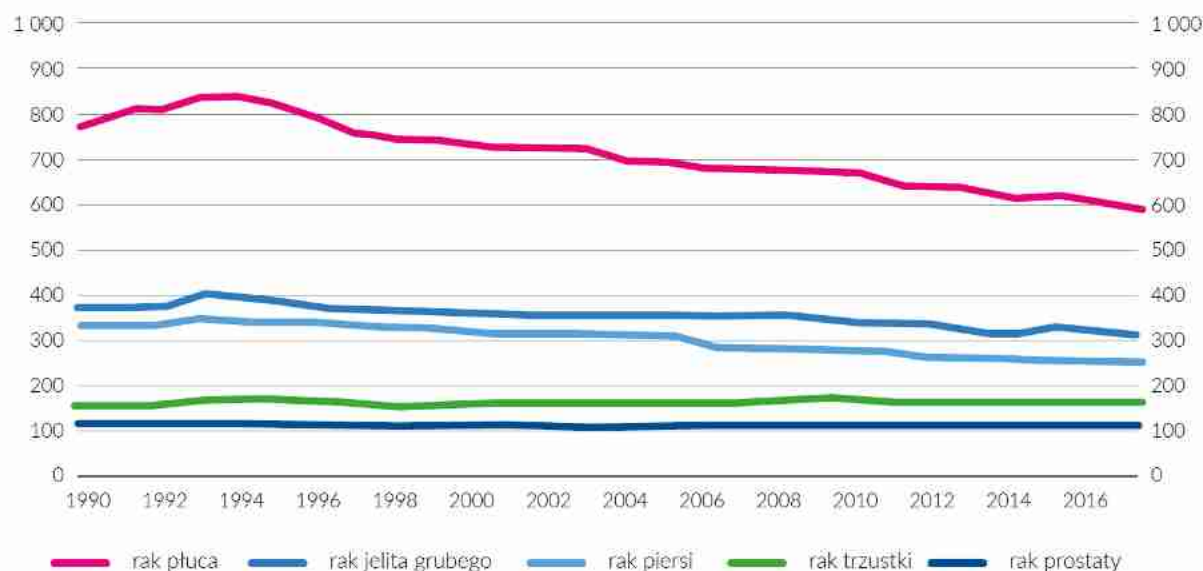
Zgodnie z danymi IHME za 2019 rok, w Polsce z powodu raka tchawicy, oskrzela i płuca raportowano 709 154 lat życia skorygowanych niesprawnością (DALY), w tym 702 585 lat przeżytych w niesprawności (YLD) oraz 6 570 utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu (YLL). Wartości DALY, YLL i YLD, związane z rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce w 2019 r. zestawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019).

Parametr	DALY	YLL	YLD
liczba	709 154,38	702 584,69	6 569,69
wskaźnik (na 100 000 osób)	1 845,1	1828,01	17,09
% całości	5,61%	9,14%	0,13%

Rak płuca w Europie stanowi znacznie większe obciążenie niż pozostałe nowotwory (Ryc. 19). W ciągu ostatnich kilkunastu lat sytuacja uległa jednak większej poprawie w porównaniu do pozostałych nowotworów - częściowo z powodu zmniejszenia się liczby osób palących (EIU 2019, Torre 2016).

Ryc. 19. Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY/100 tys.) (EIU 2019).



W Tab. 20 zestawiono szacunkowe dane z 2017 roku dotyczące standaryzowanych pod względem wieku lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY) z powodu raka płuca w 11 krajach Unii Europejskiej. DALY stanowi wskaźnik epidemiologiczny stosowany do określenia stanu zdrowia danego społeczeństwa, pozwalający dokładnie śledzić i rejestrować skutki chorób (upośledzenie, inwalidztwo), uwzględniając lata życia utracone z powodu przedwczesnej śmierci oraz zachorowalności (tj. niepełnosprawności i złego stanu zdrowia). Na podstawie wyników analizy wskazano, iż krajem o najniższym współczynniku DALY jest Szwecja. Z kolei najwyższy współczynnik DALY zarejestrowano w Polsce (EIU 2019).

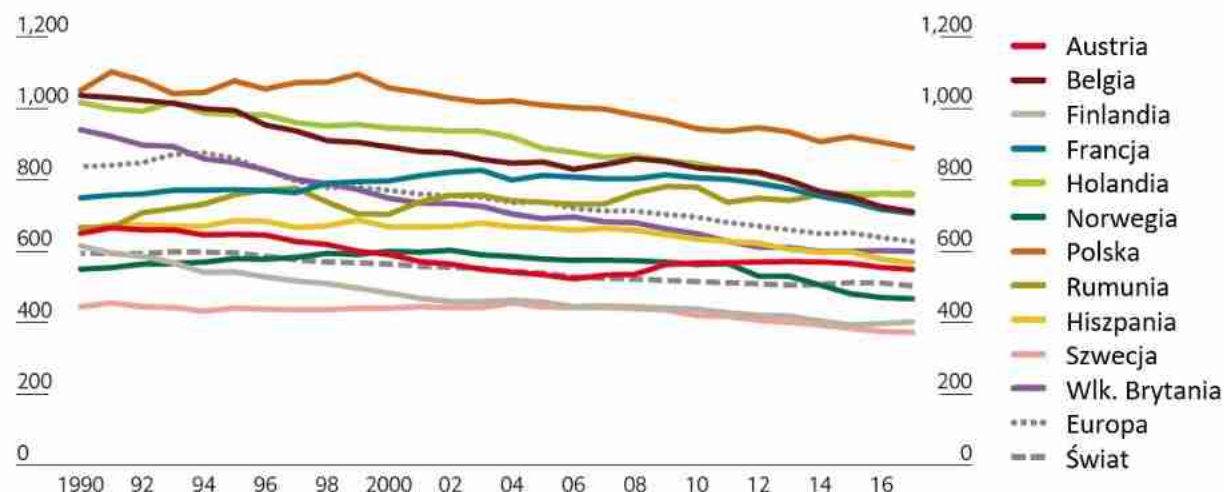
Tab. 20. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanych pod względem wieku lat życia skorygowanych o niepełnosprawność z powodu raka płuca w 11 krajach EU (EIU 2019).

Kraj/Region	Wsp. DALY (wsp./na 100 tys.)
Austria	549
Belgia	711
Finlandia	402
Francja	707
Holandia	767
Norwegia	467
Polska	890
Rumunia	760
Hiszpania	568
Szwecja	373
Wlk. Brytania	599
Europa	628
Świat	503

Obciążenie rakiem płuc w latach 1990-2017 w krajach europejskich, mierzone za pomocą DALY, przedstawiono na Ryc. 20. Prawie wszystkie kraje wykazują stałą tendencję spadkową. Wyjątek stanowi Rumunia dla której wskaźniki DALY były zmienne w ciągu ostatnich 15 lat.

W Polsce nieprzerwanie odnotowywano najwyższy wskaźnik obciążenia, podczas gdy w Szwecji najniższy. Gwałtowne spadki wskaźników DALY odnotowano w Belgii, Holandii, Polsce i Wielkiej Brytanii (EIU 2019).

Ryc. 20. Wskaźniki DALY z powodu raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach UE (EIU 2019).



Choroby nowotworowe wiążą się z istotnymi konsekwencjami ekonomicznymi. Oprócz środków finansowych przeznaczonych na leczenie chorych (koszty bezpośrednie) istotne znaczenie mają również straty ekonomiczne spowodowane:

- absenteizmem, czyli nieobecnością chorych w pracy,
- prezenteizmem, czyli obniżoną produktywnością pracujących chorych,
- absenteizmem opiekunów, czyli nieobecnością w pracy nieformalnych opiekunów osób chorych,
- prezenteizmem opiekunów, czyli obniżoną produktywnością obecnych w pracy nieformalnych opiekunów osób chorych,
- trwałą niezdolnością do pracy osób chorych,
- przedwczesnymi zgonami.

W Polsce liczba lat potencjalnego życia zawodowego utraconego (YPWLL) w wyniku przedwczesnej śmierci z powodu raka płuca zmniejszyła się znacząco o około 61% - z 54 000 do 21 000 lat w latach 2000-2021. Natomiast straty produktywności spowodowane śmiertelnością z powodu raka płuc spadły o 32%, z 9,3 do 6,3 euro na mieszkańca (ceny i kursy walut z 2021 r., nieskorygowane o parytet siły nabywczej). Nadal pozostają jednak bardzo wysokie (Raport Rak Płuca 2024).

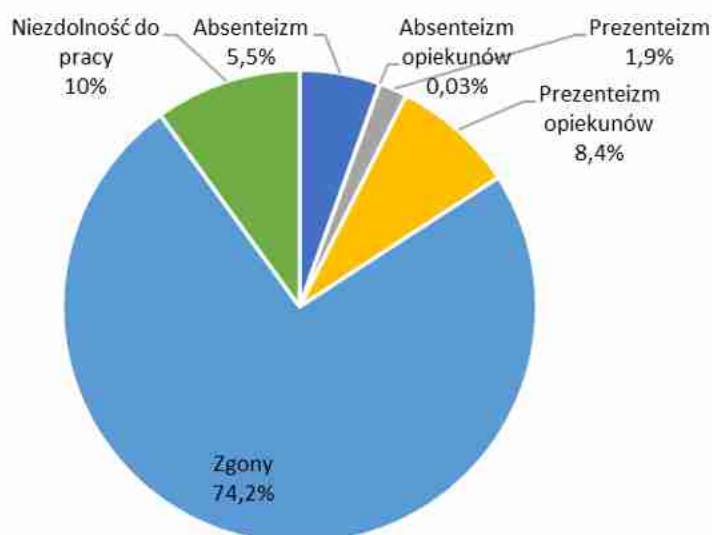
Wyniki badań przeprowadzonych pod redakcją naukową prof. dr hab. Eweliny Nojszewskiej dotyczących oszacowania kosztów pośrednich nowotworu złośliwego oskrzela i płuca w Polsce w latach 2012, 2015 i 2017, na podstawie danych z publikacji lub otrzymanych od Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), Kasy Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego (KRUS), Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), a także licznych opracowań naukowych przedstawiono w Tab. 21 (Nojszewska 2019).

Całkowite koszty pośrednie nowotworu oskrzela i płuca w Polsce w latach 2012, 2015 i 2017 wyniosły odpowiednio 3 mld 202 mln zł, 3 mld 49 mln (zmniejszenie kosztów) 3 mld 269 mln (wzrost kosztów). Najbardziej znaczącą kategorię kosztów pośrednich stanowiły straty spowodowane przedwczesnymi zgonami chorych - udział w całości kosztów pośrednich wyniósł 72,3-75,7% z zależności od roku. Stosunkowo istotne znaczenie miały również koszty związane z trwałą niezdolnością do pracy (9,1-11,3% kosztów pośrednich), prezenteizm opiekunów (7,9-8,8% kosztów pośrednich) oraz absenteizm chorych (4,9-6,0% kosztów pośrednich). Mniejsze znaczenie miały koszty prezenteizmu chorych oraz absencji opiekunów (Ryc. 21) (Nojszewska 2019).

Tab. 21. Koszty pośrednie nowotworu płuca w Polsce (Nojszewska 2019).

Rodzaj kosztu pośredniego	2012		2015		2017	
	zł	%PKB	zł	%PKB	zł	%PKB
Absenteizm	158 459 915	0,010%	182 043 621	0,010%	180 073 089	0,009%
Absenteizm opiekunów	814 002	0,000%	955 948	0,000%	1 092 952	0,000%
Prezenteizm	73 047 356	0,004%	50 343 608	0,003%	56 088 402	0,003%
Prezenteizm opiekunów	254 374 419	0,016%	267 551 123	0,015%	277 845 298	0,014%
Przedwczesne zgony	2 424 465 029	0,149%	2 203 945 645	0,122%	2 439 381 204	0,123%
Niezdolność do pracy	290 544 739	0,018%	344 600 545	0,019%	314 610 974	0,016%
Razem	3 201 705 459	0,196%	3 049 440 489	0,169%	3 269 091 918	0,165%

Ryc. 21. Struktura kosztów pośrednich nowotworu płuca (średnie udziały kategorii kosztów dla lat 2012, 2015 i 2017) (opracowanie własne na podstawie danych z Nojszewska 2019).



Dokonano obliczeń udziału w PKB wpływów z tytułu podatków dochodowych od osób fizycznych (PIT) i od osób prawnych (CIT) oraz podatku akcyzowego i podatku od towarów i usług (VAT), a także składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne, mających na celu oszacowanie wielkości potencjalnych strat sektora finansów publicznych związanych z niewytworzoną z powodu nowotworu płuca produkcją. Skutkiem utraty produktywności związanej z nowotworem płuca była strata potencjalnych dochodów funduszy publicznych w wysokości od 923,9 mln złotych w 2015 roku do 1 mld 49 mln złotych w 2017 roku. Utracone na skutek

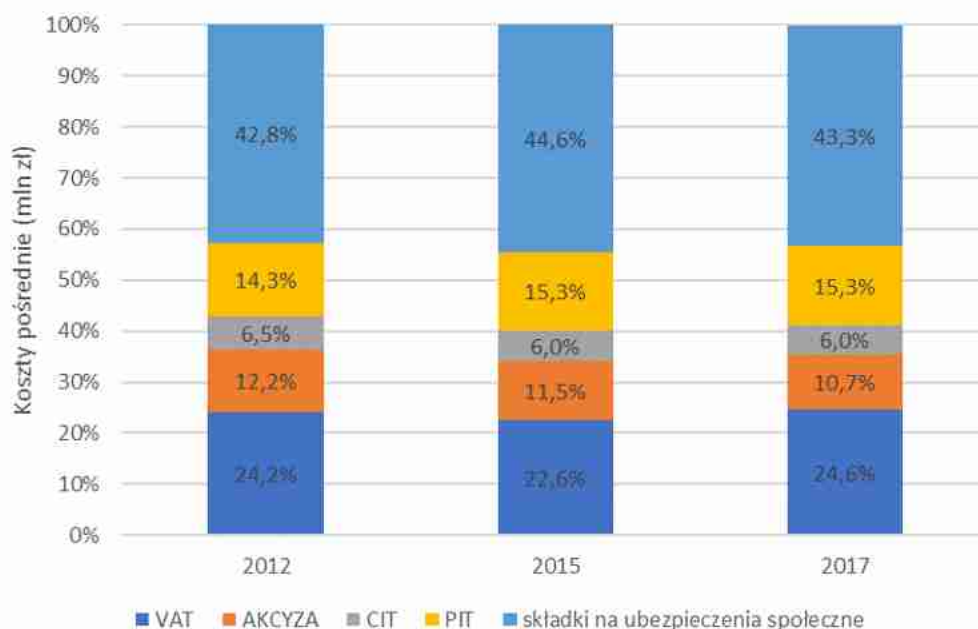
raka płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne w latach 2012, 2015 i 2017 zestawiono w Tab. 22. Utracone potencjalne wpływy podatkowe stanowiły od około 55% do 57% wszystkich strat w tym obszarze, natomiast 43%-45% strat dotyczyło składek na ubezpieczenia społeczne (Ryc. 22) (Nojszewska 2019).

Tab. 22. Utracone na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne (Nojszewska 2019).

Utracone wpływy z tytułu:	2012	2015	2017
VAT	235 792 925	208 653 560	258 615 985
Akcyza	118 779 800	106 442 170	112 584 971
CIT	62 772 393	55 738 085	62 904 506
PIT	138 767 140	140 898 105	160 898 524
składek na ubezpieczenia społeczne	416 899 119	412 123 360	454 599 848
składek na ubezpieczenia zdrowotne	118 509 438	113 698 760	b.d.
Łączne utracone dochody publiczne*	973 011 377	923 855 280	1 049 603 833

*nie są sumą wszystkich kategorii, gdyż składki na ubezpieczenie zdrowotne są częścią składek na ubezpieczenie społeczne

Ryc. 22. Struktura utraconych na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochodów publicznych z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne (Nojszewska 2019).



Zgodnie z najnowszą publikacją Bencina 2023, obecnie obserwowany jest spadek utraconych kosztów produktywności z powodu przedwczesnego zgonu spowodowanego rakiem płuca na skutek spadku obecnej wartości przyszłej utraconej produktywności (ang. *present value of future lost productivity*, PVFLP), jednak nadal koszty te są na bardzo wysokim poziomie. W Belgii, Holandii, Norwegii i Polsce w 2019 roku raportowano 41 468 zgonów z powodu raka tchawicy, oskrzela i płuca (ICD 10: C33-34), co odpowiada utracie 452 413 YLL, 59 246 produktywnych lat życia (YPLL) i 981 mln EUR, przy czym w Polsce było to odpowiednio 23 146 zgonów, 234 119 YLL, 28 387 YPLL i 191,4 mln EUR (Tab. 23) (Bencina 2023).

Tab. 23. Obciążenie rakiem płuca w Polsce (Bencina 2023).

Rok	Zgony, N	Surowy współczynnik, %	YLL	YPLL	PVFLP, EUR
2010	22 374	0,059	211 641	56 508	383 251 436
2015	23 755	0,063	237 929	44 938	310 219 043
2019	23 146	0,061	234 119	28 387	191 401 864

YLL - liczba utraconych lat życia, YPLL - liczba utraconych produktywnych lat życia; PVFLP - obecna wartość przyszłej utraconej produktywności.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Sposób leczenia NDRP ustala się w każdym przypadku indywidualnie w ramach wielodyscyplinarnego konsylium lekarskiego z udziałem specjalistów chirurgii klatki piersiowej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i diagnostyki obrazowej. Wybór leczenia zależy od zaawansowania nowotworu, wydolności narządów i stanu ogólnego chorego (MP 2024).

Leczenie chorych na raka płuca można podzielić na trzy kategorie:

- leczenie o założeniu radykalnym tj. dające szansę na całkowite wyleczenie pacjenta,
- leczenie o założeniu paliatywnym (chemioterapię i/lub radioterapię), czyli mające na celu wydłużenie przeżycia, bez szansy na wyleczenie,
- leczenie objawowe, którego głównym celem jest poprawa jakości życia (tj. zmniejszenie dolegliwości bólowych, duszności itd.) (MP 2023).

Obserwowany postęp w leczeniu raka płuca w ciągu ostatniej dekady jest definiowany przez skuteczność i rozwój nowych metod immunoterapii oraz leczenia ukierunkowanego molekularnie. Efektywność terapii zwiększa się dodatkowo poprzez zastosowanie leczenia skojarzonego, okołooperacyjnego (Raport Rak płuca 2024).

Leczenie chirurgiczne nadal stanowi podstawową metodę pozwalającą na wyleczenie raka płuca, jednak odsetek pacjentów poddawanych operacji nie przekracza w Polsce 15-20%. Ryzyko wznowy miejscowej czy przerzutów odległych wśród pacjentów operowanych jest nadal wysokie. W związku z powyższym **postępowanie kliniczne zmierza w kierunku zwiększenia efektywności leczenia okołooperacyjnego** (neoadjuwantowego lub adjuwantowego), poprzez uzupełnienie chirurgii o radiochemioterapię, chemioterapię, immunoterapię, immunochemioterapię, lub leczenie ukierunkowane molekularnie (Raport Rak płuca 2024).

Celem leczenia chirurgicznego jest całkowite usunięcie guza nowotworowego. Do operacji, która ma na celu usunięcie guza kwalifikowani są pacjenci, gdy stopień zaawansowania nowotworu nie jest duży (I i II stopień zaawansowania oraz w niektórych przypadkach stopnie IIIA i IIIB). Według ostatnich danych ok. 20% wszystkich chorych można poddać leczeniu radykalnemu, ponieważ większość pacjentów diagnozowana jest już w stadiach rozsiewu (przerzuty odległe). Do leczenia chirurgicznego kwalifikowani są chorzy w stosunkowo dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do resekcji miększu płucnego oraz okolicznych węzłów chłonnych. Istnieje kilka technik operacyjnych. Najczęściej stosowaną metodą chirurgii płuca jest lobektomia (wycięcie płatów płuca) - u ok. 75% chorych. W przypadku gdy

nowotwór obejmuje więcej niż jeden płat, stosuje się bilobektomię lub pneumonektomię. Pneumonektomia wykonywana jest jednak w wyjątkowych przypadkach i tylko wówczas, jeżeli warunki anatomiczne nie pozwalają na wykonanie mniej rozległej operacji oraz nie ma możliwości wykonania zabiegów broncho-, angioplastycznych (Raport Rak płuca 2024, MP 2023).

W przypadku gdy wykonanie resekcji nie jest możliwe z powodu istotnych przeciwwskazań medycznych lub niewyrażenia zgody przez chorego, należy rozważyć zastosowanie radykalnej radioterapii lub radiochemioterapii z użyciem nowoczesnych technik planowania na podstawie PET-TK. U chorych z guzem obwodowym o niewielkich wymiarach (T1 lub T2) i bez przerzutów w węzłach chłonnych wykrytych w badaniach obrazowych (PET-TK), którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego z powodu ograniczonej wydolności układu oddechowego i/lub sercowo-naczyniowego, postępowaniem z wyboru jest stereotaktyczna radioterapia wysokodawkowa, która pozwala uzyskać odsetek wyleczeń miejscowych zbliżony do wyników leczenia chirurgicznego. Metody ablacyjne (np. termoablacja lub krioablacja) u chorych z ograniczeniem wydolności oddechowo-krążeniowej mogą być rozważane jedynie po wykluczeniu możliwości zastosowania leczenia chirurgicznego oraz radioterapii (Raport Rak płuca 2024, MP 2023).

Po operacji, najważniejszym czynnikiem decydującym o dalszym postępowaniu jest wynik badania mikroskopowego wyciętych tkanek, w tym przede wszystkim, ocena doszczętności operacji. W zależności od wyniku pooperacyjnego badania mikroskopowego podejmowana jest decyzja co do zasadności leczenia uzupełniającego (chemioterapia, radioterapia, leczenie celowane, immunoterapia) (Raport Rak płuca 2024).

Po operacyjnym leczeniu NDRP **radioterapię** uzupełniającą stosuje się stosunkowo rzadko. Zazwyczaj wprowadza się ją w przypadku niedoszczętnego wycięcia (brak marginesu zdrowych tkanek) lub braku możliwości dokonania wiarygodnej oceny węzłów chłonnych w materiale pooperacyjnym. Dodatkowo przed operacją i po niej można zastosować **chemioterapię**. W przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego, rozważa się radioterapię jako formę leczenia radykalnego (tzw. radioterapia stereotaktyczna polegająca na bardzo precyzyjnym napromienieniu pojedynczego ogniska dużą dawką) (MP 2023).

Radioterapię i/lub chemioterapię stosuje się także jako wspomniane wcześniej **leczenie paliatywne i objawowe**. Dotyczy to chorych z wieloma przerzutami raka płuca do mózgu, bolesnymi przerzutami do kości, z dusznością czy w razie wystąpienia, tak zwanego zespołu żyły głównej górnej.

Chemioterapia w leczeniu paliatywnym u chorych z rozsiewem nowotworu (w dobrym stanie sprawności, bez istotnego ubytku masy ciała i poważnych chorób współistniejących) zwykle obejmuje 3-4 cykle leczenia zawierającego cisplatynę (lek z wyboru) lub karboplatynę w skojarzeniu z winorelbina, taksoidami (paklitaksel i docetaksel), gemcytabiną lub pemetrekse-dem (preferowany u chorych na raka niepłaskonabłonkowego). U części chorych z postępującą odpowiedzią należy rozważyć dodatkowe 2 cykle leczenia. Leczenie w 2. linii najczęściej obejmuje stosowanie docetakselu lub pemetreksedu (MP 2024).

Program lekowy B.6. daje możliwości leczenia uzupełniającego chorych na NDRP po radykalnym leczeniu chirurgicznym, w przypadku potwierdzenia wariantu patogennego w genie EGFR (tylko delecja ex19 lub substytucja ex21) - terapią ukierunkowaną molekularnie (ozy-merynibem); u chorych na NDRP po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z eks-

presją białka PD-L1 (tylko >50%) na komórkach guza z zastosowaniem immunoterapii (atezolizumabem); u chorych na NDRP, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, zastosowania leczenia przedoperacyjnego immunochemioterapią (niwolumab + chemioterapia) (Raport Rak płuca 2024, Obwieszczenie MZ). Od lipca 2025 r. program lekowy B.6. daje także możliwość leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym (Obwieszczenie MZ).

W ciągu ostatnich lat do leczenia raka płuca wprowadzono dwie grupy leków: tak zwane leki ukierunkowane molekularnie oraz preparaty działające na zasadzie immunoterapii, czyli wpływające na działanie układu odpornościowego.

Zastosowanie **leków ukierunkowanych molekularnie** ograniczone jest do chorych na gruczolakoraka z obecnością określonych mutacji w genach tj. wariantów patogennych w genie EGFR i KRAS (G12C) oraz rearanżacji genów ALK i ROS1 oraz NTRK1/2/3 (łącznie do 15% chorych). W przypadku chorych na NDRP z mutacją aktywującą w genie EGFR w ramach I linii leczenia preferowane jest stosowanie jednego z inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (ozy-mertynib, afatynib, dakomitynib, gefitynib, erlotynb, lazertynib) lub monoklonalnego bispetyficznego przeciwciała (amiwantanab). U chorych z rearanżacjami genów ALK i ROS1 stosowane są doustne inhibitory kinazy ALK (alektynib, brygatynib, cerytynib, kryzotynib, lorlatynib). U chorych z rearanżacją genów NTRK stosuje się inhibitory kinazy tropomiozyny (larotrekty-nib, entrekty-nib), a z mutacją G12C genu KRAS - inhibitor białka KRAS - sotorasib. Wszystkie wymienione leki stosuje się doustnie i podaje się je do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia. Terapię ukierunkowaną molekularnie chorzy tolerują lepiej niż chemioterapię, korzyść z leczenia odnosi większa liczba pacjentów, a progresja choroby występuje o wiele później (MP 2023, MP 2024, Raport Rak płuca 2024).

Drugą, nową grupę leków stanowią tzw. **inhibitory punktów kontroli immunologicznej**. Leki te podawane są dożylnie, do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności leczenia lub do 24 miesięcy lub w ramach leczenia neoadjuwantowego do 4 cykli leczenia. W zależności od danego leku można je stosować od razu po rozpoznaniu rozsiewu choroby (w I linii leczenia) lub po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii (II linia leczenia), przed zabiegiem chirurgicznym, jak i po nim, zależnie od typu histologicznego nowotworu i ekspresji PD-L1. Stosowanie immunoterapii wiąże się z dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby i czasem przeżycia pacjentów. Terapia jest zwykle dobrze tolerowana (MP 2023). Do przeciwciał monoklonalnych stosowanych w ramach immunoterapii należą: atezolizumab, niwolumab, pembrolizumab, durwalumab, cemiplimab, ipilimumab i ramucyrumab. Leki te są stosowane w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia zaawansowanego raka płuca, a także w uzupełnieniu radykalnej radiochemioterapii u chorych na raka o miejscowym lub regionalnym zasięgu. Leki te można stosować w skojarzeniu z chemioterapią (MP 2024).

Program lekowy B.6 obejmuje leczenie immunoterapią chorych na NDRP w pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem pembrolizumabu, atezolizumabu, cemiplimabu, niwolumabu, niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem:

- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - pembrolizumab, atezolizumab lub cemiplimab w monoterapii,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
- rak płaskonabłonkowy, niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ - cemiplimab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny,
- NDRP u pacjentów kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią (komórki nowotworowe z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$),
- NDRP u pacjentów po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii (komórki nowotworowe z ekspresją PD-L1 $< 50\%$),
- NDRP do leczenia okołooperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym.

W kolejnych liniach u chorych na NDRP program lekowy B.6 obejmuje immunoterapie niwolumabem, atezolizumabem, nintedanibem lub durwalumabem:

- wszystkie typy NDRP (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) - niwolumab lub atezolizumab,
- NDRP o typie gruczołowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii) - nintedanib,
- NDRP po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - atezolizumab,
- miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NDRP (chorzy po radykalnej jednoczasowej radiochemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny) - durwalumab jako leczenie konsolidujące.

Z zapisów programu lekowego B.6 wynika, że dostępne terapie w zakresie operacyjnego NDRP, bez mutacji EGFR, obejmują:

- leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) - immunoterapia niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dla osób kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, przy PD-L1 $\geq 1\%$,
- leczenie pooperacyjne, uzupełniające (adjuwantowe) - po radykalnym leczeniu chirurgicznym i pooperacyjnej chemioterapii - immunoterapia atezolizumabem w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ (po wykluczeniu mutacji EGFR, ALK, ROS1), podawana przez rok,
- leczenie pooperacyjne, uzupełniające (adjuwantowe) - po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii (komórki nowotworowe z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $< 50\%$),
- leczenie okołooperacyjne z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym,
- chemioterapia i/lub radioterapia.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji dotyczących leczenia NDRP przeprowadzono w dniu 31.07.2025 roku. Przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw oraz organizacji zajmujących się przygotowaniem wytycznych klinicznych.

Zgodnie ze zdefiniowaną populacją docelową w niniejszym podrozdziale opisano rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z NDRP we wczesnych stadiach zaawansowania nowotworu (I-III) oraz bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1.

Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2025 roku,
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2025 roku,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2024 roku,
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* z 2021 roku (aktualizacja względem 2017),
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* z 2024 i 2022 roku (aktualizacja odpowiednio względem 2021 i 2017),
- *National Cancer Institute (NCI)* z 2025 roku,
- *International expert consensus on immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer* z 2022 roku (Konsensus ekspertów 2022).

W Tab. 24 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2025 roku, w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) w stopniach I-III u pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do resekcji, zaleca się rozważenie zastosowania immunoterapii w strategii okołooperacyjnej. W szczególności, u chorych w stopniach zaawansowania II i III, którzy mogą zostać zakwalifikowani do radykalnej resekcji mięszu płucnego, **rekomenduje**

się rozważenie przedoperacyjnej immunochemioterapii lub strategii łączącej przedoperacyjną immunochemioterapię z pooperacyjną immunoterapią (rekommendacja: I, A). Wytyczne wskazują, że immunoterapia - stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z chemioterapią - może być wdrażana zarówno w okresie przedoperacyjnym, pooperacyjnym, jak i w schematach obejmujących oba te etapy. Odnotowano, że w kilku badaniach klinicznych oceniano skuteczność strategii przedoperacyjnej immunochemioterapii z kontynuacją immunoterapii po zabiegu operacyjnym, z zastosowaniem m.in. pembrolizumabu, niwolumabu oraz durwalumabu. Wszystkie te badania wykazały istotne klinicznie korzyści, w tym zmniejszenie ryzyka nawrotu lub zgonu oraz zwiększenie odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych. Największe korzyści odnotowano u pacjentów z wyższą ekspresją PD-L1, stopniem zaawansowania III oraz obecnością przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia (pN2). Wytyczne podkreślają, że decyzja o wdrożeniu leczenia okołoperacyjnego z udziałem immunoterapii powinna być podejmowana w ramach zespołu wielodyscyplinarnego, z obowiązkowym udziałem torakochirurga.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny jako leczenie neoadjuwantowe operacyjnego NDRP uwzględniono w dwóch wytycznych klinicznych: NCCN 2025 i NCI 2025. W wytycznych ASCO 2024 i międzynarodowym konsensusie ekspertów dotyczącym stosowania immunoterapii w NDRP (Konsensus 2022) znajdują się ogólne (bez wymieniania konkretnych substancji czynnych) zalecenia dotyczące stosowania m.in. neoadjuwantowej chemioimmunoterapii u pacjentów z NDRP w stadium III (ASCO 2024) i stadium II-IIIA oraz w stadiach zaawansowanych (Konsensus 2022), u których planuje się resekcję chirurgiczną. Według wytycznych NCCN niwolumab i chemioterapia dwulekowa oparta na platynie z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia uzupełniającego po operacji (dla pacjentów bez znanych mutacji EGFR lub przegrupowań ALK) stanowi preferowaną opcję w leczeniu okołoperacyjnym NDRP (kategoria 1 rekomendacji). Według wytycznych NCI schematy leczenia dla pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP w stadium II do III obejmują neoadjuwantową immunoterapię z chemioterapią, po której następuje operacja, oraz adjuwantowe immunoterapie.

Niwolumab w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po resekcji chirurgicznej NDRP wymieniany jest w wytycznych NCCN 2025 oraz NCI 2025. Według wytycznych NCCN niwolumab u pacjentów, którzy wcześniej tj. przed operacją, otrzymali neoadjuwantowe leczenie niwolumabem z chemioterapią i nie mają znanych mutacji EGFR ani przegrupowań ALK stanowi preferowaną opcję w leczeniu po resekcji chirurgicznej NDRP (kategoria 1 rekomendacji). W wytycznych NCI stwierdzono, że adjuwantowa immunoterapia u pacjentów po resekcji NDRP w stadium IB-IIIA znacząco wydłuża czas przeżycia. Schematy leczenia dla pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP w stadium II do III obejmują neoadjuwantową immunoterapię z chemioterapią, po której następuje operacja, oraz adjuwantowe immunoterapie. W porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową, wczesne wyniki badań okołoperacyjnych schematów leczenia immunoterapią wykazały poprawę kilku kluczowych wyników, w tym EFS, głównej odpowiedzi patologicznej, całkowitej odpowiedzi patologicznej i OS.

Z racji tego, że niwolumab w leczeniu skojarzonym z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe oraz w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po resekcji chirurgicznej w leczeniu NDRP o wysokim ryzyku nawrotu zarejestrowany został przez EMA odpowiednio 16.05.2025 r. nie został uwzględniony w wytycznych europejskich ESMO z 2021 roku.

Do opcji leczenia wskazywanych przez wytyczne w **leczeniu neoadjuwantowym** pacjentów z NDRP, bez mutacji w EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1, należą:

- chemioterapia przedoperacyjna (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) (NCCN 2025, PTOC 2025, ASCO 2024, NCI 2025, Konsensus 2022), wymieniane chemioterapie: cisplatyna, gemcytabina, docetaksel, winorelbina, etopozyd, pemetreksed, karboplatyna,
- chemioradioterapia (NCCN 2025, NICE 2024, ASCO 2024, PTOC 2025),
- chemioimmunoterapia (NCCN 2025, ASCO 2024, NCI 2025, Konsensus 2022, PTOC 2025):
 - niwolumab 360 mg i chemioterapia dwulekowa na bazie platyny co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia uzupełniającego po operacji; niwolumab i hialuronidaza-nvhy w postaci wstrzyknięć podskórnych mogą być substytutem niwolumabu dożylnego (NCCN 2025, NCI 2025),
 - pembrolizumab 200 mg i chemioterapia dwulekowa na bazie cisplatyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie kontynuowana w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (NCCN 2025),
 - durwalumab 1500 mg i dwulekowa chemioterapia na bazie platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie kontynuowane w monoterapii durwalumabem jako leczenie uzupełniające po operacji (NCCN 2025).

Terapie wskazywane w **leczeniu adjuwantowym** NDRP, bez mutacji w EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1, to:

- chemioterapia pooperacyjna (schematy chemioterapii skojarzonej oparte na platynie) (NCCN 2025, PTOC 2025, NICE 2024, ESMO 2021, ASCO 2022, ASCO 2024, Konsensus 2022), wymieniane chemioterapie: cisplatyna, pemetreksed, gemcytabina, docetaksel, winorelbina, karboplatyna, paklitaksel,
- chemioimmunoterapia (NCCN 2025, ASCO 2024, NCI 2025, Konsensus 2022, PTOC 2025):
 - atezolizumab 840 mg co 2 tygodnie, 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie przez okres do 1 roku u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową (NCCN 2025, ASCO 2022, Konsensus 2022),
 - niwolumab 480 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantową chemioterapię niwolumab + chemioterapia; niwolumab i wstrzyknięcie podskórne hialuronidazy-nvhy mogą być substytutem niwolumabu dożylnego (NCCN 2025, NCI 2025),
 - pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni u pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową (NCCN 2025),
 - durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową chemioterapię durwalumabem + chemioterapię (NCCN 2025).

Tab. 24. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniach I-II oraz IIIA (chorzy potencjalnie kwalifikujący się do resekcji)</u> - U chorych na NDRP w stopniach zaawansowania I-II i IIIA (z cechą N1) postępowaniem z wyboru jest resekcja miąższu płucnego z usunięciem węzłów chłonnych wnątki i śródpiersia (I, A). - U chorych na NDRP w stopniu zaawansowania I i częściowo II zalecaną metodą jest lobektomia wideoskopowa (I, A). We wczesnych, położonych obwodowo guzach można wykonać segmentektomię lub wycięcie klinowe (I, A). Pneumonektomię wykonuje się wyłącznie w sytuacji, kiedy lobektomia nie zapewnia dośzczętności resekcji (II, A). - U chorych kwalifikowanych do resekcji konieczna jest przedoperacyjna i pooperacyjna rehabilitacja (II, A). - U chorych na położonego obwodowo NDRP z cechą T1 lub T2 i bez przerzutów w węzłach chłonnych, którzy nie kwalifikują się do resekcji z powodów nieonkologicznych, postępowaniem z wyboru jest radioterapia stereotaktyczna (II, A). - U chorych w stopniach zaawansowania I-III, którzy nie kwalifikują się do resekcji oraz radioterapii stereotaktycznej, należy stosować radykalną radioterapię lub radiochemioterapię 3D (II, A). - Nie ma wskazań do pooperacyjnej RT u chorych z cechą pN0, pN1 lub pN2 (I, A), z wyjątkiem chorych po niedoszczętnej resekcji (III, B). - Radioterapię pooperacyjną (ewentualnie – równocześnie z CHT) należy rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji (III, B). - Chemioterapię pooperacyjną (cisplatyna i winorelbina lub cisplatyna i pemetrekseid – 3-4 cykle) zaleca się w stopniach zaawansowania pII i pIII (I, A). - Chemioterapię przedoperacyjną (2-4 cykle z wykorzystaniem schematów zawierających 2 leki; w tym cisplatyna) można zastosować u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2 (I, B). - Warunkiem zakwalifikowania do leczenia chirurgicznego chorych z cechą N2 jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi na przedoperacyjną CHT, co powinno być potwierdzone badaniem PET lub mediastinoskopią (II, B). - U chorych z guzem umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej przed ewentualnym zabiegiem operacyjnym należy zastosować radioterapię lub radiochemioterapię (II, A). - U chorych w stopniach zaawansowania od IB do IIIA z obecnością mutacji w eksonie 19. i 21. genu <i>EGFR</i> zaleca się pooperacyjne leczenie ozymertynibem przez 3 lata (I, A). - U chorych w stopniach zaawansowania od II do IIIA z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ leczeniem z wyboru jest pooperacyjne leczenie atezolizumabem przez 12 miesięcy (I, A). - U chorych w stopniach zaawansowania II i III kwalifikujących się wyjściowo do radykalnej resekcji miąższu płucnego należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej immunochemioterapii lub leczenia okołoperacyjnego z udziałem przedoperacyjnej immunochemioterapii i pooperacyjnej immunoterapii (I, A). <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniu IIIB</u> - U chorych z nowotworem umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej należy zastosować przedoperacyjną radiochemioterapię, a jeśli resekcja jest niemożliwa wyłączną RCHT (III, A). - Postępowaniem z wyboru jest jednoczesna radioterapia i chemioterapia; sekwencyjne stosowanie tych metod jest dopuszczalne tylko w przypadku przeciwwskazań do ich równoczesnego stosowania (I, A). - Schematy chemioterapii stosowane w ramach skojarzonej radiochemioterapii powinny zawierać pochodne platyny (I, A). - Nie ma uzasadnienia stosowanie CHT przed lub po zakończeniu radiochemioterapii (I, A). - U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej radiochemioterapii wskazana jest konsolidująca immunoterapia durwalumabem (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2025 (USA)	<u>Okolooperacyjne leczenie systemowe NDRP</u> <u>Neoadjuwantowa terapia systemowa</u> - U pacjentów z guzami ≥ 4 cm lub zajętych węzłami chłonnymi należy dokonać oceny konieczności leczenia przedoperacyjnego, szczególnie biorąc pod uwagę inhibitor punktu kontrolnego układu odpornościowego + chemioterapię. - Badanie statusu PD-L1, mutacji EGFR i przegrupowań ALK (stadia IB-IIIa, IIIB [T3-4, N2]). Status PD-L1 można włączyć do innych czynników klinicznych i molekularnych, aby określić, u których pacjentów może być korzystne zastosowanie chemioterapii indukcyjnej i inhibitora punktu kontrolnego układu odpornościowego. - Po ocenie chirurgicznej pacjenci niekwalifikujący się do immunoterapii i prawdopodobnie wymagający chemioterapii uzupełniającej mogą być leczeni neoadjuwantową terapią systemową jako alternatywą. <u>Neoadjuwantowa terapia systemowa u pacjentów będących kandydatami do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego</u> - Niwolumab 360 mg i chemioterapia dwulekowa na bazie platyny co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia uzupełniającego po operacji (dla pacjentów bez znanych mutacji EGFR lub przegrupowań ALK) (kategoria 1). - Niwolumab i hialuronidaza-nvhy w postaci wstrzyknięć podskórnych mogą być substytutem niwolumabu dożylnego. Niwolumab i hialuronidaza-nvhy mają inne instrukcje dotyczące dawkowania i podawania niż niwolumab dożylny. - Opcje chemioterapii opartej na podwójnym schemacie platyny obejmują: - Karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 dzień 1., paklitaksel 175 mg/m² lub 200 mg/m² dzień 1. (dowolna histologia), - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1., pemetreksed 500 mg/m² dzień 1. (histologia niepłaskonabłonkowa), - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1., gemcytabina 1000 mg/m² lub 1250 mg/m² dni 1. i 8. (histologia płaskonabłonkowa), - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1., paklitaksel 175 mg/m² lub 200 mg/m² dzień 1. (dowolna histologia). - Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie: - Karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 dzień 1, pemetreksed 500 mg/m² dzień 1 (histologia niepłaskonabłonkowa), - Karboplatyna AUC 5 lub AUC 6 dzień 1, gemcytabina 1000 mg/m² lub 1250 mg/m² dni 1 i 8 (histologia płaskonabłonkowa). - Pembrolizumab 200 mg i chemioterapia dwulekowa na bazie cisplatyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie kontynuowana w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (kategoria 1). - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, gemcytabina 1000 mg/m² dni 1. i 8. (histologia płaskonabłonkowa), - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, pemetreksed 500 mg/m² dzień 1 (histologia niepłaskonabłonkowa). - Durwalumab 1500 mg i dwulekowa chemioterapia na bazie platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle, a następnie kontynuowane w monoterapii durwalumabem jako leczenie uzupełniające po operacji (u pacjentów bez znanych mutacji EGFR lub przegrupowań ALK) (kategoria 1). - Opcje chemioterapii opartej na podwójnym schemacie platyny obejmują: - Karboplatyna AUC 6 dzień 1, paklitaksel 200 mg/m² dzień 1 (histologia płaskonabłonkowa), - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, gemcytabina 1250 mg/m² dni 1 i 8 (histologia płaskonabłonkowa), - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, pemetreksed 500 mg/m² dzień 1 (histologia niepłaskonabłonkowa), - Karboplatyna AUC 5 dzień 1, pemetreksed 500 mg/m² dzień 1 (histologia niepłaskonabłonkowa). - Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Karboplatyna AUC 5 dzień 1, gemcytabina 1250 mg/m² dni 1 i 8 (histologia płaskonabłonkowa). <u>Neoadjuwantowa terapia systemowa dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego</u> Preferowane opcje leczenia (niepłaskonabłonkowy): - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, pemetreksed 500 mg/m² dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle. Preferowane opcje leczenia (płaskonabłonkowy): - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, gemcytabina 1250 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni przez 4 cykle, - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, docetaksel 75 mg/m² dzień 1. co 21 dni przez 4 cykle. Inne zalecane opcje leczenia: - Cisplatyna 50 mg/m² dni 1 i 8; winorelbina 25 mg/m² dni 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle, - Cisplatyna 100 mg/m² dzień 1, winorelbina 30 mg/m² dni 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle, - Cisplatyna 75-80 mg/m² dzień 1, winorelbina 25-30 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni przez 4 cykle, - Cisplatyna 100 mg/m² dzień 1, etopozyd 100 mg/m² dni 1.-3., co 28 dni przez 4 cykle. Terapie zalecane w określonych przypadkach: - Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie: - Karboplatyna AUC 6 dzień 1, paklitaksel 200 mg/m² dzień 1., co 21 dni przez 4 cykle¹¹ - Karboplatyna AUC 5 dzień 1, gemcytabina 1000 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni przez 4 cykle¹² (histologia płaskonabłonkowa) - Karboplatyna AUC 5 dzień 1, pemetreksed 500 mg/m² dzień 1. co 21 dni przez 4 cykle¹³ (histologia niepłaskonabłonkowa) Wszystkie schematy chemioterapii wymienione powyżej można stosować w przypadku sekwencyjnej chemioterapii/radioterapii. <u>Adjuwantowa chemioterapia</u> - W przypadku stadium IB i IIA (T2b, N0) oraz ujemnych marginesów (R0) zaleca się chemioterapię adjuwantową w przypadku cech wysokiego ryzyka. - W przypadku stadium IIB (T1 abc-T2a, N1), stadium IIB (T3, N0; T2b, N1), stadium IIIA (T1-2, N2; T3, N1; T4, N0-1), stadium IIIB (T3-4, N2) oraz ujemnych marginesów (R0) zaleca się chemioterapię adjuwantową jako kategorię 1. - Wszystkie schematy chemioterapii wymienione poniżej można stosować w przypadku sekwencyjnej chemioterapii/RT. - Należy wykonać test na status PD-L1, mutacje EGFR i przegrupowania ALK (stadium IB-IIIa, IIIB [T3-4, N2]). Preferowane opcje leczenia (niepłaskonabłonkowy): - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, pemetreksed 500 mg/m² dzień 1. co 21 dni przez 4 cykle. Preferowane opcje leczenia (płaskonabłonkowy): - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, gemcytabina 1250 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni przez 4 cykle, - Cisplatyna 75 mg/m² dzień 1, docetaksel 75 mg/m² dzień 1. co 21 dni przez 4 cykle. Inne zalecane opcje leczenia: - Cisplatyna 50 mg/m² dni 1. i 8.; winorelbina 25 mg/m² dni 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle, - Cisplatyna 100 mg/m² dzień 1., winorelbina 30 mg/m² dni 1., 8., 15. i 22., co 28 dni przez 4 cykle,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Cisplatyna 75-80 mg/m² dzień 1., winorelbina 25-30 mg/m² dni 1. i 8., co 21 dni przez 4 cykle, - Cisplatyna 100 mg/m² dzień 1., etopozyd 100 mg/m² dni 1.-3., co 28 dni przez 4 cykle. Terapie zalecane w określonych przypadkach: - Schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie: - Karboplatyna AUC 6 dzień 1, paklitaksel 200 mg/m² dzień 1, co 21 dni przez 4 cykle - Karboplatyna AUC 5 dzień 1, gemcytabina 1000 mg/m² dni 1 i 8, co 21 dni przez 4 cykle¹² (histologia płaskonabłonkowa) - Karboplatyna AUC 5 dzień 1, pemetreksed 500 mg/m² dzień 1 co 21 dni przez 4 cykle¹³ (histologia niepłaskonabłonkowa). <u>Terapia systemowa po resekcji chirurgicznej</u> - Badanie statusu PD-L1, mutacji EGFR i przegrupowań ALK (stadia IB-IIIa, IIIB [T3-4, N2]). - U pacjentów z całkowicie wyciętymi guzami ≥4 cm lub z zajętymi węzłami chłonnymi niedrobnokomórkowego raka płuca należy rozważyć dalszą terapię systemową. - Alectinib 600 mg dwa razy dziennie przez 24 miesiące: - Dla pacjentów z rakiem płuca niedrobnokomórkowego z dodatnimi przegrupowaniami ALK (kategoria 1). - Osimertinib 80 mg dziennie przez 3 lata: - Dla pacjentów z rakiem płuca niedrobnokomórkowego z dodatnimi mutacjami EGFR (delecja eksonu 19, ekson 21 L858R), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do otrzymania chemioterapii opartej na platynie (kategoria 1). - Atezolizumab 840 mg co 2 tygodnie, 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie przez okres do 1 roku: - Dla pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) z PD-L1 ≥1% i ujemnym wynikiem delecji eksonu 19 EGFR lub mutacji L858R eksonu 21 lub przegrupowań ALK, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową i nie mają przeciwwskazań do stosowania inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (kategoria 1). - Podskórne wstrzyknięcie atezolizumabu i hialuronidazy-tqjs może zastąpić atezolizumab dożylny. Atezolizumab i hialuronidaza-tqjs mają inne instrukcje dotyczące dawkowania i podawania niż atezolizumab dożylny. - Pembrolizumab 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni: - Do roku dla pacjentów z NDRP bez delecji eksonu 19 EGFR lub mutacji L858R eksonu 21 lub przegrupowań ALK, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową i bez przeciwwskazań do stosowania inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (kategoria 1). Korzyści dla pacjentów z PD-L1 <1% są niejasne. - Do 39 tygodni dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową chemioterapię pembrolizumabem + chemioterapię (kategoria 1). - Durwalumab 1500 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli: - Dla pacjentów, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową chemioterapię durwalumabem + chemioterapię i bez znanych mutacji EGFR lub przegrupowań ALK (kategoria 1). - Niwolumab 480 mg co 4 tygodnie przez maksymalnie 13 cykli: - Dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantową chemioterapię niwolumab + chemioterapię i nie mają znanych mutacji EGFR ani przegrupowań ALK (kategoria 1). - Niwolumab i wstrzyknięcie podskórne hialuronidazy-nvhy mogą być substytutem niwolumabu dożylnego. Niwolumab i hialuronidaza-nvhy mają inne instrukcje dotyczące dawkowania i podawania niż niwolumab dożylny.
NICE 2024 (Wlk. Bryt.)	<u>Leczenie NDRP</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Leczenie skojarzone</u> - Należy upewnić się, że wszystkie osoby, dla których leczenie multimodalne jest potencjalnie odpowiednie (operacja, radioterapia i chemioterapia w dowolnej kombinacji) zostaną zbadane przez onkologa klatki piersiowej i chirurga klatki piersiowej. - Chemioterapię pooperacyjną należy zaoferować osobom w dobrym stanie ogólnym (WHO 0 lub 1) i z NDRP T1a-4, N1-2, M0. - Chemioterapię pooperacyjną należy rozważyć u osób w dobrym stanie ogólnym (WHO 0 lub 1) i z NDRP T2b-4, N0, M0 z guzami o średnicy większej niż 4 cm. - W ramach chemioterapii adjuwantowej należy zaoferować schemat chemioterapii skojarzonej oparty na cisplatynie. - U osób z NDRP w stadium I-II, które kwalifikują się do operacji, nie należy oferować leczenia neoadjuwantowego poza badaniem klinicznym. - Leczenie guzów Pancoasta należy prowadzić w taki sam sposób, jak innych typów NDRP. Należy zaoferować terapię multimodalną w zależności od resekcji, stadium guza i stanu zdrowia pacjenta. - U osób z operacyjnym NDRP w stadium IIIA-N2, które mogą przejść operację i są na tyle zdrowe, aby zastosować terapię multimodalną, należy rozważyć chemioradioterapię z operacją. - U osób z NDRP w stadium IIIA-N2, które przechodzą chemioradioterapię i operację, należy upewnić się, że operacja zostanie zaplanowana na 3 do 5 tygodni po chemioradioterapii. 22 marca 2023 r. NICE opublikował rekomendację, zgodnie z którą u dorosłych chorych z operacyjnym (guz wielkości ≥ 4 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych) NDRP zalecaną opcją terapeutyczną jest niwolumab w połączeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe (NICE 2023).
ESMO 2021 (2017) (Europa)	<u>Leczenie wczesnego i miejscowo zaawansowanego NDRP</u> <u>Adjuwantowa ChT</u> - Adjuwantowa ChT powinna być oferowana pacjentom z wyciętym z operacyjnym NDRP w stadium IIB i III (8. edycja TNM) [I, A] i może być rozważana u pacjentów z T2bN0, stadium IIA i wielkością guza pierwotnego >4 cm [II, B]. - Preferowana jest dwulekowa kombinacja z cisplatyną [I, A]. W badaniach randomizowanych próbna skumulowana dawka cisplatyny wynosiła do 300 mg/m², podawana w 3 do 4 cyklach. - Gdy podanie cisplatyny nie jest możliwe, akceptowaną alternatywą jest karboplatyna [IV, B]. - Mimo, że najczęściej badanym schematem leczenia jest cisplatyna-winorelbina, inne schematy, takie jak cisplatyna i gemcytabina lub docetaksel lub pemetreksed (tylko w przypadku guzów gruczołakoraka) również mogą być zastosowane [II, B]. - Karboplatyna i paklitaksel to potencjalna opcja ChT w przypadku T2bN0, stadium IIA resekcji guza pierwotnego >4 cm [IV, B]. <u>Leczenie adjuwantowe z zastosowaniem terapii celowanych</u> - Ozymertynib jest wskazany w leczeniu adjuwantowym po całkowitej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium IB-IIIa, u których w guzach występują delecje eksonu 19 genu EGFR lub mutacje substytucyjne L858R w eksonie 21 [I, A; wynik w skali ESMO-MCBS v1.1: A]. <u>Radioterapia pooperacyjna</u> - Radioterapia pooperacyjna (PORT) w przypadku całkowicie wyciętego wczesnego stadium I-IIIa NSCLC nie jest zalecana [I, E]. - W przypadku mikroskopowej resekcji guza resztkowego (R1) (pozytywny margines resekcji, ściana klatki piersiowej) należy rozważyć PORT [IV, B]. - Nawet jeśli tacy pacjenci nie zostali włączeni do randomizowanych badań klinicznych, należy rozważyć uzupełniającą ChT u pacjentów z resekcją R1 w stadium IIA-IIB-III choroby [V, A]. - W przypadku, gdy zarówno ChT, jak i radioterapia (RT) są stosowane po operacji R1, RT może być podawana przed ChT [V, C].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ASCO 2022 (2017) (USA)	<u>Leczenie adjuwantowe NDRP w stadium I-IIIa po całkowitej resekcji:</u> <u>Adjuwantowe leczenie terapią systemową:</u> - Stopień IA: Nie zaleca się stosowania chemioterapii adjuwantowej (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). - Stopień IB (3< T ≤4 cm, N0M0): Zaleca się leczenie adjuwantowe ozymertynibem u pacjentów z mutacjami EGFR (Ex19del lub L858R) (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna); - Chemioterapia adjuwantowa oparta na cisplatynie i/lub atezolizumabie nie jest zalecana do rutynowego stosowania w tej grupie pacjentów. Zaleca się przeprowadzenie pooperacyjnej oceny multimodalnej, w tym konsultacji z onkologiem, w celu oceny korzyści i ryzyka terapii adjuwantowych u każdego pacjenta (jakość dowodów: średnia; siła rekomendacji: umiarkowana). - Stopnie IIA, IIB i IIIA: Adjuwantowa chemioterapia oparta na cisplatynie jest zalecana dla wszystkich pacjentów. Adjuwantowa terapia ozymertynibem jest zalecana po chemioterapii u pacjentów z mutacjami EGFR, niezależnie od statusu PD-L1. Adjuwantowa terapia atezolizumabem jest zalecana u wszystkich pacjentów z PD-L1 ≥1% po chemioterapii opartej na cisplatynie, z wyjątkiem pacjentów z mutacjami EGFR (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). <u>Adjuwantowe leczenie za pomocą radioterapii:</u> - Stopnie IA/B i IIA/B: Nie zaleca się stosowania radioterapii adjuwantowej (jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: silna). - Stopień IIIA (N2): Radioterapia adjuwantowa nie jest zalecana do rutynowego stosowania. Zaleca się przeprowadzenie pooperacyjnej oceny multimodalnej, w tym konsultacji z radioonkologiem, w celu oceny korzyści i ryzyka radioterapii adjuwantowej u każdego pacjenta z N2 (jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowana).
ASCO 2024 (2021) (USA)	<u>Leczenie NDRP w III stadium</u> <u>Leczenie operacyjne:</u> - W przypadku pacjentów z NDRP w stadium IIIA (N2) można zaproponować leczenie indukcyjne, a następnie operację (z terapią adjuwantową lub bez), jeśli spełnione są wszystkie z następujących warunków: (1) uważa się, że możliwa jest całkowita resekcja (R0) guza pierwotnego i zajętych węzłów chłonnych; (2) węzły chłonne N3 uznano za niezajęte zgodnie z konsensusem wielodyscyplinarnym; (3) przewiduje się, że śmiertelność okołoperacyjna (90 dni) będzie niska (≤5%). (jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba). - W przypadku pacjentów z cechą T4N0 (w zależności od rozmiaru lub zaawansowania) można zaproponować resekcję chirurgiczną, jeśli jest ona wykonalna pod względem medycznym i chirurgicznym po przeprowadzeniu wielodyscyplinarnej oceny (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba). <u>Leczenie neoadjuwantowe</u> - U pacjentów, u których planuje się leczenie multimodalne obejmujące zabieg chirurgiczny, zgodnie z definicją zawartą w pierwszym zaleceniu (patrz wyżej) należy stosować systemową terapię neoadjuwantową (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna). - Pacjenci z NDRP w stadium III, u których planuje się resekcję chirurgiczną, powinni otrzymać neoadjuwantową chemioimmunoterapię, neoadjuwantową chemioterapię lub neoadjuwantową jednoczesną chemioradioterapię (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). - Pacjentom z operacyjnym guzem Pancoasta należy zastosować terapię neoadjuwantową, z jednoczesną chemioradioterapią (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). <u>Leczenie adjuwantowe</u> - Pacjentom z NDRP stopnia III po operacji, u których nie zastosowano neoadjuwantowej terapii systemowej, należy zaproponować chemioterapię adjuwantową opartą na platynie (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Pacjentom z NDRP po operacji w stadium III z delecją eksonu 19 genu EGFR lub mutacją L858R w eksonie 21 należy zaproponować leczenie uzupełniające ozymertynibem po chemioterapii opartej na platynie (jakość dowodów: wysoka; siła rekomendacji: silna). - U pacjentów z NDRP z zajęciem śródpiersia N2 bez naciekania poza torebkę po operacji, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową opartą na platynie, nie należy rutynowo oferować pooperacyjnej radioterapii (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: słaba).
NCI 2025	<u>Leczenie NDRP w stadiach IA i IB:</u> - Leczeniem z wyboru u pacjentów z NDRP w stadium I jest zabieg chirurgiczny. Nie zaleca się stosowania chemioterapii pooperacyjnej poza badaniami klinicznymi u pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP w stadium I. Jednakże chemioterapia adjuwantowa może przynieść pewne korzyści u pacjentów z guzami w stadium IB większymi niż 4 cm. - Oceniono wartość pooperacyjnej (adjuwantowej) radioterapii (PORT) i nie stwierdzono, aby poprawiała ona wyniki leczenia u pacjentów, u których całkowicie wycięto NDRP w stadium I. - Pacjenci z potencjalnie resekcyjnymi guzami z przeciwwskazaniami medycznymi do operacji lub pacjenci z nieoperacyjną chorobą w stadium I i wystarczającą rezerwą płucną mogą być kandydatami do radioterapii z intencją wyleczenia. <u>Leczenie NDRP w stadiach IIA i IIB:</u> - Leczeniem z wyboru u pacjentów z NDRP w stadium II jest zabieg chirurgiczny. - Przewaga dowodów wskazuje, że pooperacyjna chemioterapia skojarzona z cisplatiną zapewnia znaczną przewagę w zakresie przeżycia u pacjentów z resekcją NSCLC w stadium II. Chemioterapia przedoperacyjna może również zapewnić korzyści w zakresie przeżycia. - W badaniu klinicznym fazy III oceniano celowaną terapię adjuwantową ozymertynibem u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR po resekcji w stadium od IB do IIIA, co wykazało poprawę całkowitego przeżycia. - Stwierdzono, że adjuwantowa immunoterapia u pacjentów po resekcji NDRP w stadium IB-IIIa znacząco wydłuża czas przeżycia. - Oceniono wartość pooperacyjnej (adjuwantowej) radioterapii (PORT). - Rola chemioterapii przed operacją została przetestowana w badaniach klinicznych. Proponowane korzyści chemioterapii przedoperacyjnej obejmują: zmniejszenie rozmiaru guza, co może ułatwić resekcję chirurgiczną, wczesne usunięcie mikroprzerzutów, lepsza tolerancja. Chemioterapia przedoperacyjna może jednak opóźnić potencjalnie radykalną operację. - W badaniu CheckMate 816 oceniano skojarzenie niwolumabu i chemioterapii opartej na platynie jako terapii neoadjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym (≥ 4 cm lub z dodatnimi węzłami chłonnymi) NDRP. Terapia niwolumabem poprawiła czas przeżycia bez zdarzeń (EFS) i wskaźniki całkowitej odpowiedzi patologicznej w porównaniu z samą chemioterapią. - Kilka inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICIs) zostało zatwierdzonych przez FDA dla wybranych populacji pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP, zarówno w leczeniu neoadjuwantowym (niwolumab), jak i adjuwantowym (atezolizumab, durwalumab lub pembrolizumab). Trwające badania fazy III oceniają rolę okołooperacyjnych ICIs. Schematy leczenia dla pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP w stadium II do III obejmują neoadjuwantowe ICIs z chemioterapią, po której następuje operacja, oraz adjuwantowe ICIs. W porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową, wczesne wyniki badań okołooperacyjnych schematów leczenia ICIs wykazały poprawę kilku kluczowych wyników, w tym EFS, głównej odpowiedzi patologicznej, całkowitej odpowiedzi patologicznej i OS. - Pacjenci z potencjalnie operacyjnymi guzami, u których istnieją przeciwwskazania medyczne do zabiegu chirurgicznego lub pacjenci z nieoperacyjnym stadium choroby II i wystarczającą rezerwą płucną kwalifikują się do radioterapii z intencją wyleczenia. <u>Leczenie po operacji/operacyjnego NDRP w stadium IIIA:</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Jeśli możliwa jest całkowita resekcja guza i węzłów chłonnych, tacy pacjenci mogą odnieść korzyści z zabiegu chirurgicznego, po którym następuje chemioterapia pooperacyjna. - Rola chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentów z NDRP w stadium IIIA została szeroko przetestowana w badaniach klinicznych. Proponowane korzyści chemioterapii przedoperacyjnej (neoadjuwantowej) obejmują: zmniejszenie rozmiaru guza, co może ułatwić resekcję chirurgiczną, wczesne usunięcie mikroprzerzutów, lepszą tolerancję. - Jednoczesne zastosowanie neoadjuwantowej chemioterapii i radioterapii przed operacją może zintensyfikować leczenie i zwiększyć prawdopodobieństwo zmniejszenia stopnia zaawansowania nowotworu. - W badaniu CheckMate 816 oceniano skojarzenie niwolumabu chemioterapii opartej na platynie jako terapii neoadjuwantowej u pacjentów z resekcyjnym (≥ 4 cm lub z dodatkimi węzłami chłonnymi) NDRP. Terapia niwolumabem poprawiła przeżycie bez zdarzeń (EFS) i wskaźniki całkowitej odpowiedzi patologicznej w porównaniu z samą chemioterapią. - Kilka inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego (ICIs) zostało zatwierdzonych przez FDA dla wybranych populacji pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP, zarówno w leczeniu neoadjuwantowym (niwolumab), jak i adjuwantowym (atezolizumab, durwalumab lub pembrolizumab). Trwające badania fazy III oceniają rolę okołooperacyjnych ICIs. Schematy leczenia dla pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP w stadium II do III obejmują neoadjuwantowe ICIs z chemioterapią, po której następuje operacja, oraz adjuwantowe ICIs. W porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową, wczesne wyniki badań okołooperacyjnych schematów leczenia ICIs wykazały poprawę kilku kluczowych wyników, w tym EFS, głównej odpowiedzi patologicznej, całkowitej odpowiedzi patologicznej i OS. - Pacjenci z całkowicie wyciętym rakiem płuca niedrobnokomórkowego w stadium IIIA mogą odnieść korzyści z pooperacyjnej chemioterapii opartej na cisplatynie. - W badaniu klinicznym fazy III oceniano celowaną terapię adjuwantową ozymertynibem u pacjentów z NDRP z mutacją EGFR po resekcji w stadium od IB do IIIA, co wykazało poprawę całkowitego przeżycia. - Chemioterapię i radioterapię skojarzoną, stosowaną przed lub po operacji, należy traktować jako eksperymentalną i wymagającą oceny w przyszłych badaniach klinicznych. <u>Leczenie NDRP w stadium IIIB i IIIC</u> - Wiele randomizowanych badań pacjentów z nieoperacyjnym NDRP w stadium III wskazuje, że leczenie przedoperacyjną lub równoczesną chemioterapią opartą na cisplatynie i radioterapią klatki piersiowej wiąże się z poprawą przeżywalności w porównaniu z leczeniem, w którym stosuje się wyłącznie radioterapię. Chociaż pacjenci z nieoperacyjną chorobą w stadium IIIB lub IIIC mogą odnieść korzyści z radioterapii, długoterminowe wyniki były na ogół słabe, często w wyniku nawrotu miejscowego i systemowego. Dodanie sekwencyjnej i równoczesnej chemioterapii do radioterapii zostało ocenione w prospektywnych badaniach randomizowanych. - Wśród terapii konsolidacyjnych przed lub po równoczesnej chemioradioterapii wymienia się: immunoterapia konsolidacyjne tj. durwalumab, ozymertynib (u pacjentów z mutacją EGFR). Nie wykazano, aby dodanie chemioterapii indukcyjnej przed równoczesną chemioterapią i radioterapią poprawiało przeżywalność. Rola konsolidującego leczenia systemowego po jednoczesnej chemioterapii i radioterapii w przypadku nieoperacyjnego raka płuca niedrobnokomórkowego pozostaje niejasna.
Konsensus 2022	<u>Leczenie neoadjuwantowe NDRP</u> - W przypadku pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium II-IIIa (bez mutacji drażliwej) przed operacją można rozważyć neoadjuwantową immunoterapię w połączeniu z podwójną chemioterapią opartą o związki platyny lub samą podwójną chemioterapią opartą na związkach platyny. Preferowana jest neoadjuwantowa immunoterapia w połączeniu z podwójną chemioterapią opartą o związki platyny (kategoria 2A). - U pacjentów z potencjalnie resekcyjnym miejscowo zaawansowanym NDRP można rozważyć neoadjuwantową immunoterapię w połączeniu z podwójną

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	chemioterapią opartą o związki platyny, neoadjuwantową immunoterapią pojedynczym lekiem lub podwójną chemioterapią opartą o związki platyny w celu zmniejszenia obciążenia guzem i ponownej oceny możliwości operacji po obniżeniu stopnia zaawansowania (kategoria 2A). - Zalecana liczba cykli neoadjuwantowej immunoterapii wynosi 2-4, przy czym ocena jest przeprowadzana co 2 cykle w celu ustalenia planów leczenia następczego. Wymagane jest przedoperacyjne ustalenie stopnia zaawansowania i ocena skuteczności (kategoria 2A). - Zalecane jest wykorzystanie zespołów wielodyscyplinarnych (MDT) do leczenia wszystkich pacjentów z NDRP w stadium III (kategoria 2A). - Operacja może być przeprowadzona 4-6 tyg. po podaniu ostatniej dawki immunoterapii neoadjuwantowej, natomiast immunoterapia adjuwantowa może być podana 3-8 tyg. po operacji lub chemioterapii adjuwantowej. <u>Adjuwantowe terapie celowane u pacjentów z NDRP z mutacjami genu</u> - U pacjentów z NDRP w stadium IA z mutacją EGFR należy regularnie przeprowadzać badania kontrolne po całkowitym wycięciu guza; nie zaleca się stosowania leczenia adjuwantowego (kategoria 1). - Leczenie uzupełniające ozymertynibem można rozważyć po całkowitej resekcji guza w przypadku wysokiego ryzyka (naciekanie opłucnej, naciekanie nerwów lub naczyń, rozsiew przez przestrzeń powietrzną, rak mikrobrodawkowaty itp.) w stadium IB NDRP i mutacjami wrażliwymi na EGFR (kategoria 2A). - W przypadku pacjentów z NDRP w stadium IIA-IIB z mutacją EGFR zaleca się leczenie adjuwantowe EGFR-TKI [osimertynib, kategoria dowodów 1; gefitynib, kategoria dowodów 2B; lub ikotynib (jeśli dostępny), kategoria dowodów 1] po całkowitej resekcji guza z chemioterapią adjuwantową lub bez niej (kategoria 1). - W przypadku pacjentów z NDRP w stadium IIIA i mutacją EGFR zaleca się leczenie adjuwantowe inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR (osimertynib, kategoria 1; gefitynib, kategoria 1; ikotynib, kategoria 1 lub erlotynib, kategoria 2A) po całkowitej resekcji guza, a w pierwszej kolejności zaleca się leczenie adjuwantowe ozymertynibem z chemioterapią adjuwantową lub bez niej. - Czas trwania terapii adjuwantowej inhibitorami kinazy tyrozynowej może wynosić 24-36 miesięcy (kategoria 2A). <u>Leczenie adjuwantowe NDRP za pomocą immunoterapii</u> - Należy stosować chemioterapię opartą na platynie (kategoria 1). - Atezolizumab jest zalecany u pacjentów R0 z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w stadium II-III A NDRP po chemioterapii opartej na platynie (kategoria 1). - Czas trwania adjuwantowej immunoterapii jest zalecany na 1 rok (kategoria 2A).

2.8 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” dla chorych z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu w stadium II-III B z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych.

Kryteria kwalifikowania do programu lekowego B.6. dla chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z zaawansowanym nowotworem, bez wcześniejszego stosowania immunoterapii lub immunochemioterapii, przy wykorzystaniu substancji czynnej niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe oraz niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$:

- 1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca;
- 2) stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIB (pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji);

- 3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq$ 1% potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu;
- 5) wiek powyżej 18 roku życia;
- 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej;
- 8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących;
- 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii;
- 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL;
- 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL;
- 14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.

Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

3 Interwencja - niwolumab (Opdivo®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w ramach leczenia adjuwantowego do obrotu została wydana 16.05.2025 r.

Dopuszczenie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym przez Komisję Europejską zostało wydane 29.06.2023 r.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w ramach leczenia adjuwantowego został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 03.10.2024 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące niwolumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 25 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia okołoperacyjnego pacjentów z NDRP.

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Opdivo®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg niwolumabu (10 mg/ml). Produkt Opdivo dostępny jest w Polsce w następujących opakowaniach*: - 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/001; - 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/002; - 1 fiol. 24 ml, GTIN: 08027950800100, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/003; - 1 fiol. 12 ml, GTIN: -, Rpz, nrEU: EU/1/15/1014/004.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.
Substancja czynna	Niwolumab
Wnioskowane wskazanie	<u>Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe NDRP</u> OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie OPDIVO w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$.
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 360 mg niwolumabu podawanego dożylnie w ciągu 30 minut w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez 4 cykle w fazie leczenia neoadjuwantowego, a następnie leczenie adjuwantowe niwolumabem w dawce 480 mg w monoterapii co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do momentu stwierdzenia progresji lub nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub do 13 cykli.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji

	w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza. Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowała synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym.
--	--

* wniosek refundacyjny dla niwolumabu obejmuje dwie dawki produktu Opdivo (1 fiol. 4 ml i 1 fiol. 10 ml)

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 26 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1014/001-4.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Czerniak</u> OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej. W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza. <u>Leczenie uzupełniające czerniaka</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. <u>Leczenie neoadjuwantowe NDRP</u> OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$. <u>Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe NDRP</u> OPDIVO w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie OPDIVO w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany w leczeniu operacyjnego, niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 1\%$.

	<u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. <i>malignant pleural mesothelioma</i>, MPM)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów. <u>Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>, RCC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. OPDIVO w skojarzeniu z kabozantynibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów. <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. <i>classical Hodgkin lymphoma</i>, cHL)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. <u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi (ang. <i>squamous cell cancer of the head and neck</i>, SCCHN)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych. <u>Rak urotelialny</u> OPDIVO w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny. <u>Leczenie uzupełniające raka urotelialnego</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. <i>muscle invasive urothelial carcinoma</i>, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC. <u>Rak jelita grubego, w tym odbytnicy (ang. <i>colorectal cancer</i>, CRC), z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. <i>mismatch repair deficient</i>, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. <i>microsatellite instability-high</i>, MSI-H)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego, w tym odbytnicy, u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną w następujących przypadkach: - pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego, w tym odbytnicy; - leczenie raka jelita grubego, w tym odbytnicy, z przerzutami po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie <u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. <i>oesophageal squamous cell carcinoma</i>, OSCC)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$. OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$.
--	--

	OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny. <u>Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. <i>oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer</i>, OC lub GEJC)</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przłykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej. <u>Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przłykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i>, GEJ) lub przełyku</u> OPDIVO w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przłykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. <i>combined positive score</i>, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5. <u>Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>hepatocellular carcinoma</i>, HCC)</u> OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs)
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3.1.2 Działania niepożądane

Niwolumab w monoterapii

Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów ($n = 4646$), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: uczucie zmęczenia (44%), bóle mięśniowo-szkieletowe (28%), biegunka (26%), wysypka (24%), kaszel (22%), nudności (22%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (17%), ból stawów (17%), zaparcie (16%), duszność (16%), ból brzucha (15%), zakażenie górnych dróg oddechowych (15%), gorączka (13%), ból głowy (13%), niedokrwistość (13%) i wymioty (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-5. wynosiła 44%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku. U chorych z NDRP nie stwierdzono nowych działań niepożądanych w trwającym co najmniej 63 miesiące okresie obserwacji.

Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów ($n = 1800$), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 7,4 miesiąca do 23,6 miesiąca, lub po 3 cyklach leczenia w przypadku operacyjnego NDRP wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: nudności (48%), uczucie zmęczenia (40%), neuropatia obwodowa (33%), zmniejszenie łaknienia (31%), zaparcie (31%), biegunka (28%), wymioty (24%), wysypka (19%), ból brzucha (18%), zapalenie jamy ustnej (18%), bóle mięśniowo-szkieletowe (18%), gorączka (16%), kaszel (13%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (12%) i świąd (11%). Częstość

występowania działań niepożądanych stopnia 3.-5. wynosiła 69% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią, z odsetkiem 1,2% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,14 miesiąca (95% CI: 5,78; 6,60) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. W przypadku operacyjnego NDRP dziewięćdziesiąt trzy procent (93%) pacjentów przyjęło 3 cykle niwolumabu z skojarzeniu z chemioterapią.

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.1.4 Kompetencje personelu

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. preparat leczniczy Opdivo® refundowany jest w następujących wskazaniach (Obwieszczenie MZ):

- rak jelita grubego (PL B.4):
 - w skojarzeniu z ipilimumabem w drugiej albo kolejnych liniach leczenia systemowego pacjentów z rakiem jelita grubego z potwierdzoną niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H) lub zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR);
- rak płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (PL B.6):
 - w skojarzeniu z chemioterapią do leczenia wstępnego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do resekcji chirurgicznej, w stopniu zaawansowania klinicznego: II - IIIA + IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji), z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$;
 - w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (płaskonabłonkowego lub niepłaskonabłonkowego lub NOS) z ekspresją PD-L1 $<50\%$;
 - w monoterapii w kolejnej linii leczenia wszystkich typów niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia);
 - w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia międzybłoniaka opłucnej (chorzy wcześniej nie poddawani leczeniu systemowemu);

- rak nerki (PL B.10):
 - w skojarzeniu z ipilimumabem w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznego;
 - w skojarzeniu z kabozatynibem w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego;
 - w monoterapii w II linii leczenia raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia raka nerki z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym);
 - w monoterapii III linii leczenia raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasnokomórkowego lub sarkomatycznym (udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym w 1. linii leczenia (udokumentowane niepowodzenie dwóch linii wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów o działaniu antyangiogennym (możliwa wcześniejsza immunoterapia z wykorzystaniem cytokin)));
- płaskonabłonkowy rak narządów głowy i szyi (PL B.52):
 - w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani postępującego podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny;
- rak przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (PL B.58):
 - w monoterapii w leczeniu adjuwantowym pacjentów z rakiem przetyku (płaskonabłonkowym lub gruczolowym) lub połączenia żołądkowo-przetykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej (wymagane jest wcześniejsze zastosowanie chemioradioterapii w leczeniu neoadjuwantowym oraz przeprowadzenie resekcji chirurgicznej (R0), wykonanej nie wcześniej niż 16 tygodni przed włączeniem do programu);
 - w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą fluoropirymidynę i pochodną platyny albo z ipilimumabem dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przetyku z ekspresją PDL-1 $\geq 1\%$ (I linia leczenia);
 - w monoterapii dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, nawracającym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przetyku, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię opartą na pochodnych platyny w skojarzeniu z fluoropirymidyną (II linia leczenia);
 - w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie - według schematu CAPOX lub FOLFOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem przetyku z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia);
- rak żołądka i połączenia żołądkowo-przetykowego (PL B.58):

- w skojarzeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie (5FU) i pochodnej platyny (oksaliplatynie lub kapecytabinie - według schematu CA-POX lub FOLFOX) dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego z ekspresją PD-L1 wg skali CPS ≥ 5 (I linia leczenia);
- czerniak skóry lub błon śluzowych (PL B.59):
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem lub w skojarzeniu z relatlimabem w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjnym) lub IV, z ekspresją PD-L1 $<1\%$ na komórkach nowotworu w przypadku terapii niwolumabem z relatlimabem, u chorych bez wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (z wyjątkiem skojarzenia z ipilimumabem, gdy leczenie zakończono z powodu toksyczności ipilimumabu) oraz:
 - brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego czerniaka skóry lub
 - nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe stosowane w zaawansowanym stadium czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem lub niwolumabu z relatlimabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;
 - w monoterapii uzupełniającej czerniaka skóry lub błon śluzowych po całkowitym wycięciu w stopniu zaawansowania III lub z przerzutami odległymi;
- klasyczny chłoniak Hodgkina (PL B.77):
 - w monoterapii w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym chłoniakiem Hodgkina, ze stwierdzonym nawrotem lub opornością na leczenie po wcześniejszym przeszczepieniu autologicznych komórek macierzystych szpiku (auto-HSCT) oraz po leczeniu *brentuksymabem vedotin* albo nawrót lub oporność po wcześniejszym leczeniu *brentuksymabem vedotin*, gdy auto-HSCT nie stanowiło opcji leczenia;
- rak urotelialny (PL B.141.FM):
 - w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ i z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej cystektomii z cechą R0,
 - w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną w leczeniu pierwszej linii raka urotelialnego w stadium miejscowego zaawansowania poza możliwościami miejscowego leczenia o charakterze radykalnym lub w stadium uogólnienia.

3.2.1 Warunki refundacji niwolumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii niwolumabem (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe oraz w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego

NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań w ramach istniejącego programu lekowego B.6. Leczenie chorych na raka płuca (ICD 10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD 10: C45).

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania preparatu Opdivo® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 27. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Opdivo, 10 mg/ml: • fiol. po 4 ml: 2366,24 PLN; • fiol. po 10 ml: 5915,61 PLN.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1144.0 Niwolumab
Proponowany instrument podziału ryzyka	TAK

Tab. 28. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazanie refundacyjne jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego leku Opdivo®. Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD 10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD 10: C45)” dla chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca; 2) stopień zaawansowania klinicznego: II - IIIB (pod warunkiem możliwości wykonania doszczętnej resekcji); 3) odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 4) nieobecność mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanzacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy potwierdzona na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu; 5) wiek powyżej 18 roku życia; 6) sprawność w stopniu 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 7) nieobecność czynników klinicznych uniemożliwiających przeprowadzenie resekcji chirurgicznej; 8) wydolność układu oddechowego umożliwiającą kwalifikację do resekcji chirurgicznej; 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 10) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych stanowiących przeciwwskazanie do immunoterapii lub chemioterapii; 11) czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 12) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 13) nieobecność przeciwwskazań do stosowania niwolumabu określonych w ChPL;

14) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikowania muszą być spełnione łącznie.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla niwolumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania niwolumabu ze środków publicznych w leczeniu operacyjnego NDRP w ramach programu lekowego.

Lek Opdivo® znajduje się na liście leków refundowanych i może być stosowany w ramach 8 programów lekowych: B.4, B.6, B.10, B.52, B.58, B.59, B.77 i B.141.FM.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego poprzez objęcie refundacją niwolumabu w ramach programu lekowego B.6. W związku z powyższym nie jest konieczne utworzenie nowej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji w leczeniu raka płuca i międzybłoniaka opłucnej ze środków publicznych w Polsce, a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia okołoperacyjnego NDRP przedstawiono odpowiednio w Tab. 29 i Tab. 30.

Niwolumab wielokrotnie był przedmiotem oceny AOTMiT, w tym w leczeniu raka płuca. Leczenie operacyjnego NDRP niwolumabem oceniano w kwietniu 2024 roku. W ramach oceny wniosku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT (warunkowo), uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z chemioterapią we wskazaniu leczenia neoadjuwantowego chorych na NDRP w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Ponadto, niwolumab był wcześniej oceniany w następujących wskazaniach dotyczących leczenia raka płuca i międzybłoniaka opłucnej:

- pierwsza linia leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej;
- przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca - I linia leczenia;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy po wcześniejszej chemioterapii - II linia;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym po wcześniejszej chemioterapii - II linia leczenia.

W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych niwolumabu (Opdivo®) był oceniany w następujących wskazaniach :

- rak płuc: rak gruczolowy płuca w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące; rak drobnokomórkowy płuca prawego w IV stopniu zaawansowania;
- międzybłoniak opłucnej.

W ramach leczenia operacyjnego NDRP oceniano:

- pembrolizumab w leczeniu operacyjnym resekcyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1;
- pembrolizumab w monoterapii jako leczenie uzupełniające u pacjentów z NDRP po radykalnym leczeniu chirurgicznym, u których występuje ekspresja PD-L1 <50%;
- niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$;
- atezolizumab (w postaci roztworu do podania podskórnego oraz dożylnego) w monoterapii jako leczenie uzupełniające po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z NDRP o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK;
- ozymertynib w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium zaawansowania IB-III z potwierdzoną mutacją w genie EGFR.

Tab. 29. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące niwolumabu w leczeniu raka płuca i międzybłoniaka opłucnej.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RP nr 25/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2024 z dnia 5 kwietnia 2024	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, - Opdivo (niwolumab), 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0 niwolumab) i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji: - 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2023, CADTH 2023), w których zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej. - Terapia efektywna kosztowo.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: - Opdivo, Nivolumabum, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, - Opdivo, Nivolumabum, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, pod warunkiem [fragment załączony]. Uzasadnienie rekomendacji: Analiza wyników badania CheckMate 816 w populacji z rakiem w stadium II-IIIa oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wykazały IS różnice na korzyść neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR), dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR) oraz przeżycia całkowitego (OS). Nie odnotowano różnic IS w zakresie czasu do zgonu lub czasu do wystąpienia przerzutów odległych (TTDM). Przedstawione wyniki metaanalizy sieciowej potwierdzają wnioskowanie z badania CheckMate 816 o skuteczności neoNIVO-CT względem pozostałych schematów leczenia. Wzięto także pod uwagę rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. W pozytywnych lub pozytywnych warunkowych

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		rekomendacjach (SMC 2023, HAS 2023, GB-A 2024, NICE 2023, CADTH 2023) podkreślano skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie neoNIVO-CT w miejsce komparatorów jest <i>[fragment zażółcony]</i>. Oszacowane wartości ICUR dla wszystkich porównań znajdują się <i>[fragment zażółcony]</i> progu opłacalności.
Stanowisko RP nr 65/2022 z dnia 18 lipca 2022 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 68/2022 z dnia 22 lipca 2022 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 4 ml, kod EAN 5909991220501, - Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 ml, kod EAN 5909991220518, w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1144.0 Niwolumab i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność obniżenia ceny leku Opdivo (niwolumab) w ocenianym wskazaniu do poziomu, który umożliwi [...]. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest wyższa skuteczność kliniczna zastosowania leków Opdivo i Yervoy, w pierwszej linii leczenia nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, przy czym Rada zwraca uwagę, że wykazano różnice w uzyskiwanych wynikach pomiędzy pacjentami o różnych typach histologicznych guza (typ nabłonkowy vs. typ nienabłonkowy). Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest bardzo kosztowne i konieczne jest obniżenie ceny leku <i>[fragment zażółcony]</i>.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)” pod warunkiem [...] oraz dostosowania kryteriów w opisie programu lekowego. Uzasadnienie rekomendacji: Ze względu na możliwość zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentów, objęcie refundacją ocenianych produktów leczniczych jest uzasadnione. Jednakże istnieje szereg niepewności związanych z kosztami terapii w porównaniu do komparatora, a także związanymi z liczebnością populacji docelowej, a w konsekwencji - całkowitym kosztem terapii. Ewentualna refundacja musiałaby się wiązać z <i>[fragment zażółcony]</i> oraz dostosowaniem zapisów istniejącego programu lekowego B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” 3 do rozszerzonego programu Rekomendacja nr 68/2022 Prezesa AOTMiT z dnia 22 lipca 2022 r. lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) oraz leczenie międzybłoniaka opłucnej (ICD10 C45)”.
Stanowisko RP nr 51/2021 z dnia 10 maja 2021 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2021 z dnia 11 maja 2021 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Opdivo (nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem obniżenia kosztów (poprawy efektywności kosztowej) zaproponowanej terapii. Uzasadnienie stanowiska:	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (Nivolumabum) w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią, w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, na dotychczas proponowanych warunkach. Uzasadnienie rekomendacji: Wykazano przewagę wnioskowanej terapii niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią w porównaniu z

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	Głównym argumentem pozytywnej opinii Rady jest skuteczność kliniczna proponowanej interwencji. Niezbędne jednak jest obniżenie kosztów terapii. Rada uznaje, że zaproponowane w schemacie leki dostępne powinny być w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawane bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający. Konieczne jest opracowanie kompleksowej analizy dostępu do terapii onkologicznej u pacjentów z rakiem płuca, w różnych stopniach zaawansowania, z uwzględnieniem kolejnych linii leczenia, pozwalającej optymalnie zaplanować priorytety wdrażania poszczególnych form terapii.	chemioterapią, niemniej wzięto jednocześnie pod uwagę, iż badanie CheckMate-9LA, randomizowane badanie kliniczne, w którym bezpośrednio porównano niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz chemioterapią (NIWO + IPI + CTH) vs stosowane obecnie schematy chemioterapii (CTH), charakteryzuje się brakiem zaślepienia i jest aktualnie prowadzone, a dostępne dane nie przedstawiają ostatecznych wyników. Ponadto, analizowana technologia wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia części zdarzeń niepożądanych. W odniesieniu do analizowanego wskazania, należy również zwrócić uwagę na dostępność innych refundowanych opcji leczenia, m.in.: przy wykorzystaniu substancji czynnej pembrolizumab. Na podstawie wyników badań zawartych w analizie klinicznej nie wykazano istotnych różnic dla terapii NIWO + IPI + CTH vs PEMB + CTH w stosunku do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Mając na względzie istotność stanu klinicznego oraz możliwość zaspokojenia potrzeb pacjentów, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii. Jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco względem proponowanych, musiałyby ulec zmianie warunki finansowe.
Stanowisko RP nr 33/2017 i 34/2017 z dnia 10 kwietnia 2017 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 23/2017 z dnia 13 kwietnia 2017 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 : C 34)”. Uzasadnienie stanowiska: W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej, obserwowano nieco dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest jednak długoterminowych badań randomizowanych, potwierdzających skuteczność leku w tej grupie chorych oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy proponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niwolumabem niedrobnokomórkowego raka płuca, o typie innym niż płaskonabłonkowy, jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Zaproponowany mechanizm podziału ry-	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 : C 34)”. Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki analizy wykazały, że stosowanie niwolumabu może zmniejszać ryzyko zgonu, nie wykazano jednak istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby. Należy przy tym mieć na uwadze, że przedziały ufności dla ww. punktów końcowych nachodzą na siebie co mogłoby sugerować brak różnic istotnych klinicznie pomiędzy ocenianymi technologiami. Brak jest dowodów na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie mediany dla przeżycia całkowitego. W ramach analizy uzyskano wyniki, które wskazują, że chorobę stabilną raportowano istotnie rzadziej w grupie niwolumabu a progresja występowała istotnie częściej w grupie wnioskowanej technologii, co sugerowałoby gorszą skuteczność w porównaniu z komparatorem w zakresie tych punktów końcowych. Natomiast w zakresie obiektywnych odpowiedzi ich odsetek jest istotnie statystycznie większy w grupie niwolumabu. Ponadto, analiza

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	zyka nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.	kliniczna charakteryzowała się pewnymi ograniczeniami obniżającymi jej wiarygodność. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo nieużyteczne zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna również cechuje się pewnymi ograniczeniami. RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.
Stanowisko RP nr 63/2016 i 65/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2016 z dnia 13 kwietnia 2017 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”. Uzasadnienie stanowiska: W pojedynczym badaniu randomizowanym umiarkowanej jakości, w obserwacji średnioterminowej obserwowano istotnie dłuższe przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych niwolumabem, w porównaniu z docetakselem. Brak jest długoterminowych badań randomizowanych potwierdzających skuteczność leku w tej grupie oraz danych dotyczących długoterminowej skuteczności interwencji. Przy zaproponowanej cenie zbytu oraz wskazanych przez producenta mechanizmach dzielenia ryzyka, leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym niwolumabem jest nieopłacalne kosztowo. Finansowanie leku spowodowałoby duże obciążenie dla budżetu płatnika publicznego, przy istotnej niepewności co do wiarygodności oszacowania liczebności populacji docelowej. Stosowanie leku w tym wskazaniu nie jest refundowane w żadnym z krajów o podobnym poziomie PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca. Zaproponowany mechanizm RSS nie zapewnia efektywności kosztowej ani ograniczenia istotnego wzrostu kosztów finansowania interwencji w przypadku niedoszacowania liczebności populacji docelowej.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 34)”. Uzasadnienie rekomendacji: W ramach analizy skuteczności, wykazano, że stosowanie niwolumabu może wydłużać przeżycie całkowite o 3,2 miesiąca oraz zmniejsza ryzyko zgonu o 41% po okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenia analizy wynikające z oparcia wnioskowania o 1 RCT bez zaślepienia oraz brak wiarygodnych publikacji dla badań z dłuższym okresem obserwacji. Należy także wskazać że utrudnione jest wnioskowanie na temat wyższości niwolumabu w zakresie jakości życia względem docetakselu, ze względu na brak porównania dla tego punktu końcowego. Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest kosztowo nieefektywne, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nie, instrument dzielenia ryzyka. Ponadto analiza ekonomiczna cechuje się pewnymi ograniczeniami. RSS w obecnym kształcie nie spełnia swojej roli, tj. nie redukuje ryzyka płatnika i nie zabezpiecza w odpowiedni sposób jego budżetu na refundację. Instrument nie zapewnia też użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Z uwagi na powyższe, konieczna jest modyfikacja zaproponowanego mechanizmu.
RDTL		
Opinia RP nr 276/2020 z dnia 19 października 2020 roku Opinia AOTMiT nr 133/2020 z dnia	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml, we wskazaniu: rak gruczołowy płuca w IV	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
19 października 2020 r.	stadium zaawansowania (T4N2M1) - leczenie podtrzymujące (ICD-10: C34).	357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak gruczołowy płuca (ICD-10: C34) w IV stadium zaawansowania (T4N2M1) pod warunkiem zastosowania jako leczenie podtrzymujące po wcześniejszym leczeniu niwolumabem w dawce 40 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
Opinia RP nr 283/2020 z dnia 19 października 2020 roku Opinia AOTMiT nr 140/2020 z dnia 30 października 2020 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo, nivolumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 10 mg/ml (10 ml) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0).	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (nivolumab) we wskazaniu: międzybłoniak opłucnej (ICD-10: C45.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Tab. 30. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT w leczeniu operacyjnego NDRP.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RP nr 18/2025 z dnia 3 lutego 2025 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 18/2025 z dnia 5 lutego	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, stosowanego do leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: Rada wskazuje na konieczność pogłębienia mechanizmu RSS, w związku z rozszerzeniem populacji docelowej. Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji: w badaniu wskaźnik 36-miesięcznego przeżycia całkowitego wyniósł 71,3% w grupie PEM w porównaniu z 64,0% w grupie kontrolnej przyjmującej placebo; wykazano IS wydłużenie EFS w grupie leczonej PEM + ChT w porównaniu z PLC + ChT po 36,6 mies. obserwacji (HR=0,59; 95% CI: 0,48; 0,72); rekomendacje kliniczne oraz dwie	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumabum, w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, po spełnieniu dodatkowego warunku objęcia refundacją, o którym mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji), polegającego na zastosowaniu dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika (CAP) na poziomie wydatków z analizy wpływu na budżet w scenariuszu minimalnym. Uzasadnienie rekomendacji: Wyniki badania KEYNOTE-671 wskazują na korzystniejsze wyniki przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od zdarzenia ¹ w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (PEMB+ChT) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i chemioterapię (PLC+ChT). Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową w miejsce chemioterapii neoadjuwantowej, a następnie stosowanie pembrolizumabu adjuwantowo jest droższe

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	pozytywne rekomendacje refundacyjne; Poznany profil bezpieczeństwa; pozytywne opinie ekspertów.	i skuteczniejsze, bez względu na wariant RSS. Odnalezione rekomendacje refundacyjne we wnioskowanym wskazaniu nie są jednoznaczne. Pozytywne oceny (NICE, G-BA) podkreślają wyższą skuteczność kliniczną terapii w porównaniu do samej chemioterapii, podczas gdy negatywne opinie (SMC, HAS) wskazują na brak efektywności kosztowej, brak innowacyjności oraz dostępność alternatywnych metod leczenia.
Stanowisko RP nr 17/2025 z dnia 3 lutego 2025 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 17/2025 z dnia 5 lutego 2025	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum), w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, stosowanego po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego z wykorzystaniem pembrolizumabu w monoterapii, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza następujące uwagi do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: konieczne pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka RSS, tak aby cena w ocenianym wskazaniu była niższa niż aktualnie obowiązująca. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji 1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna. 2. Istotne zwiększenie czasu DFS w podgrupie chorych z PD-L1 <50%. 3. Opublikowane jedno badanie randomizowane z grupą kontrolną otrzymującą placebo, aczkolwiek w niedrobnokomórkowym raku płuca po radykalnym leczeniu chirurgicznym z odsetkiem komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 <50%, należy uznać, że nie istnieje refundowana technologia alternatywna, którą można zastosować w ocenianej grupie pacjentów. 4. Aktualnie refundacja w 5 krajach EU. 5. Zalecenia i wytyczne towarzystw naukowych. 6. Ze względu na poszerzenie populacji i znaczne koszty dla płatnika publicznego, niezbędne jest obniżenie ceny leku.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda, pembrolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Uzasadnienie rekomendacji: Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania terapii uzupełniającej po chemioterapii adjuwantowej u pacjentów z całkowicie wyciętym NDRP we wczesnym stadium zaawansowania. Jedną z rekomendowanych opcji jest pembrolizumab. W ocenie uwzględniono wyniki badania PEARLS/KEYNOTE-091 dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa pembrolizumabu (PEMB) w porównaniu do braku leczenia (placebo, PLC) w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych po całkowitej resekcji niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IB-IIIa. Należy podkreślić, że badanie kliniczne stanowiące podstawę wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii zostało przeprowadzone w szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów. Konieczne było wyodrębnienie subpopulacji badania odpowiadającej wnioskowanej. Należy podkreślić, że wyniki dla subpopulacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną są ograniczone i zostały przedstawione dla wybranych punktów końcowych. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Keytruda jest droższe i skuteczniejsze w porównaniu do obserwacji (placebo), bez względu na wariant RSS. Należy zwrócić uwagę na opinię Konsultanta Krajowego z dziedziny onkologii klinicznej, który wskazał na brak uzasadnienia do stosowania pembrolizumabu w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym. Dodatkowo jeden z ankietowanych ekspertów wskazał na ryzyko nieuzasadnionego włączenia pacjentów do terapii pembrolizumabem w przypadku braku korzyści z chemioterapii adjuwantowej. Jednocześnie podkreślając, że w tej grupie pacjentów z ekspresją PD-L1 <50% pembrolizumab nie przyniesie oczekiwanych efektów. Analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczny wzrost wydatków płatnika.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko RP nr 74/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2024 z dnia 23 lipca 2024 roku	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumabum); roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 0761332606187, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji: - ograniczone dane dotyczące skuteczności i immunogenności leku, - wątpliwe oszczędności w przypadku podawania leku w ramach hospitalizacji jednodniowej.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie produktu leczniczego Tecentriq (atezolizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg, 15 ml, GTIN: 07613326061872 w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Uzasadnienie rekomendacji: Produkt leczniczy Tecentriq w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (podanie dożylnie, i.v.) jest aktualnie refundowany w programie lekowym B.6 w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1, chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w pierwszej i kolejnej linii oraz w leczeniu pierwszej linii w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Wniosek dotyczy objęcia refundacją kolejnej prezentacji atezolizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań (podanie podskórne, s.c.) w aktualnych wskazaniach refundacyjnych w ww. programie lekowym. Pod uwagę wzięto wyniki badania IMscin001, oceniające farmakokinetykę i efektywność kliniczną atezolizumabu w podaniu podskórnym w porównaniu do atezolizumabu w podaniu dożylnym. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy koszt stosowania atezolizumabu s.c. w porównaniu do terapii atezolizumabu i.v. jest [fragment zażółcony] bez względu na wariant. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu RSS spowoduje [fragment zażółcony].
Stanowisko RP nr 25/2024 z dnia 2 kwietnia 2024 Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 27/2024 z dnia 5 kwietnia 2024	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Opdivo (nivolumab), 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, - Opdivo (nivolumab), 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, w leczeniu neoadjuwantowym w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej (1144.0 nivolumab) i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji: - 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2023, SMC 2023, HAS 2023, CADTH 2023), w	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: - Opdivo, Nivolumabum, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, - Opdivo, Nivolumabum, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34 oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45))”, pod warunkiem [fragment zażółcony]. Uzasadnienie rekomendacji: Analiza wyników badania CheckMate 816 w populacji z rakiem w stadium II-IIIa oraz z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wykazały IS różnice na korzyść neoNIVO-CT w porównaniu z neoCT w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR), dużej odpowiedzi patomorfologicznej (MPR) oraz przeżycia całkowitego (OS). Nie odnotowano różnic IS w zakresie

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	których zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej. - Terapia efektywna kosztowo.	czasu do zgonu lub czasu do wystąpienia przerzutów odległych (TTDM). Przedstawione wyniki metaanalizy sieciowej potwierdzają wnioskowanie z badania Check-Mate 816 o skuteczności neoNIVO-CT względem pozostałych schematów leczenia. Wzięto także pod uwagę rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania produktu Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. W pozytywnych lub pozytywnych warunkowych rekomendacjach (SMC 2023, HAS 2023, GB-A 2024, NICE 2023, CADTH 2023) podkreślano skuteczność kliniczną ocenianej technologii medycznej. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie neoNIVO-CT w miejsce komparatorów jest [fragment zażółcony]. Oszacowane wartości ICUR dla wszystkich porównań znajdują się [fragment zażółcony] progu opłacalności.
Stanowisko RP nr 39/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 39/2023 z dnia 7 kwietnia 2023 r.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Tecentriq (atezolizumab), 840 mg, 1 fiol. 14 ml, - Tecentriq (atezolizumab), 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, w monoterapii jako leczenia uzupełniającego po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na związkach platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK, w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości zgłasza konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), celem zapewnienia lepszej efektywności kosztowej terapii. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Główne argumenty decyzji: udowodniona skuteczność kliniczna schematu leczenia z zastosowaniem leku Tecentriq (atezolizumab).	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: - Tecentriq, atezolizumab, 840 mg, 1 fiol. 14 ml; - Tecentriq, atezolizumab, 1200 mg, 1 fiol. 20 ml, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” pod warunkiem [dane poufne]. Uzasadnienie rekomendacji: Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.
Stanowisko RP nr 40/2022 z dnia 9 maja 2022 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 42/2022 z dnia 10 maja 2022 r.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: - Tagrisso (osimertinibum), 80 mg, 30, tabl.,; - Tagrisso (osimertinibum), 40 mg, 30, tabl., w ramach programu lekowego „Leczenie	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: - Tagrisso, osimertinibum, 80 mg, 30, tabl., - Tagrisso, osimertinibum, 40 mg, 30, tabl., w programie lekowym „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, pod warunkiem: [fragment zażółcony].

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)", w ramach istniejącej grupy limitowej (1169.0, Ozymertynib) i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości [<i>fragment zażółcony</i>]: - w celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Tagrisso (ozymertynib), konieczne jest [<i>fragment zażółcony</i>]. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: - wnioskowane wskazanie jest szersze od wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Tagrisso. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, produkt leczniczy Tagrisso miałby być stosowany we wskazaniu off-label w populacji pacjentów w stadium zaawansowania IIIB i IIIC. Wnioskodawca uzasadnia, że część pacjentów z nowotworem w stadium IIIA w momencie włączenia do badania AD-AURA, zgodnie z najnowszym systemem byłaby sklasyfikowana jako IIIB. W świetle obowiązującej klasyfikacji AJCC należy doprecyzować w programie kryterium zaawansowania IB-IIIB. Uzasadnienie stanowiska: Głównym argumentem pozytywnej decyzji Rady jest skuteczność kliniczna leku Tagrisso (ozymertynib). W celu ograniczenia dużych kosztów wprowadzenia refundacji leku Tagrisso (ozymertynib), konieczne jest [<i>fragment zażółcony</i>].	Uzasadnienie rekomendacji: Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne, rekomendacje refundacyjne oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej polegającej na zapewnieniu dostępu do Tagrisso (ozymertynibu) w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dla niwolumabu (Opdivo®) w leczeniu pacjentów z operacyjnym NDRP, przy czym żadna rekomendacja nie dotyczyła niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie jako leczenie adjuwantowe po resekcji chirurgicznej u pacjentów z NDRP. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie niwolumab w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po resekcji chirurgicznej, w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP, oceniała francuska agencja HAS w 2024 roku pod kątem wczesnego dostępu do terapii w analizowanej populacji chorych. Z danych zamieszczonych na stronie francuskiej agencji HTA wynika, że odmówiono zezwolenia na wcześniejszy dostęp do niwolumabu w analizowanym wskazaniu. Z uzasadnienia wynika, że Komisja nie mogła potwierdzić mocnego domniemania skuteczności i bezpieczeństwa leku Opdivo® w analizowanym wskazaniu terapeutycznym na podstawie dostępnych danych.

Wszystkie 7 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych niwolumabu dotyczyło wyłącznie leczenia neoadjuwantowego operacyjnego NDRP u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym NDRP uzyskał 7 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych, wydanych przez: agencję NICE w 2023 roku, szkocką agencję SMC w 2023 roku, irlandzką agencję NCPE w 2024 roku, francuską agencję HAS w 2023 roku, niemiecką agencję G-BA w 2024 roku, australijską agencję PBAC w 2023 roku i kanadyjską CADTH w 2023 roku.

W Tab. 31 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji.

Tab. 31. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w leczeniu operacyjnego NDRP.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Leczenie okołoperacyjne		
HAS 2024	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie niwolumab w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po resekcji chirurgicznej, w leczeniu dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	Odmówiono zezwolenia na wcześniejszy dostęp do niwolumabu w analizowanym wskazaniu. Komisja nie może potwierdzić mocnego domniemania skuteczności i bezpieczeństwa leku „Opdivo 10 mg/ml, roztwór do rozcieńczania w celu infuzji” w analizowanym wskazaniu terapeutycznym na podstawie dostępnych danych.
Leczenie neoadjuwantowe		
NICE 2023	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) NDRP u dorosłych.	NICE rekomenduje niwolumab w analizowanym wskazaniu - wyniki metaanaliz wskazują, że jest to bardziej skuteczna opcja terapeutyczna w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej, a wyniki analizy ekonomicznej mieszczą się w zakresie akceptowanym przez NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2023	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) NDRP u dorosłych.	Niwolumab w analizowanym wskazaniu został dopuszczony do stosowania w ramach NHSScotland. W otwartym, randomizowanym badaniu fazy III dodanie niwolumabu do chemioterapii opartej na platynie jako leczenia neoadjuwantowego wiązało się ze znacznymi korzyściami w zakresie przeżycia bez zdarzeń i całkowitej odpowiedzi patologicznej u pacjentów z resekcyjnym NDRP w stadium od IB do IIIA. Rekomendacja ta ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu dla pacjentów NHSScotland (PAS, ang. <i>Patient Access Scheme</i>) dostarczającego wyniki dotyczące opłacalności, na których oparto decyzję, lub ceny PAS/listy cenowej, która jest równoważna lub niższa.
AWMSG 2022	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP we wczesnym stadium zaawansowania (stadium IB-IIIa).	Nie oceniano ze względu na rekomendację NICE.
NCPE 2024	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.	HSE (<i>Health Service Executive</i>) zatwierdził refundację niwolumabu w analizowanym wskazaniu po poufnych negocjacjach cenowych. Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności niwolumabu w analizowanym wskazaniu na podstawie proponowanej ceny w porównaniu z obecnie dostępnymi terapiami.
HAS 2023	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów bez mutacji w genach <i>EGFR</i> i <i>ALK</i> , u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$.	Rzeczywista korzyść kliniczna (SMR) preparatu Opdivo® w analizowanym wskazaniu została oceniona na ważną (fr. <i>important</i>), co oznacza pozytywną rekomendację refundacyjną . Komisja uważa, że Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści klinicznych (ASMR IV) w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie w analizowanym wskazaniu.
IQWiG 2023	Leczenie neoadjuwantowe resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w komórkach guza, u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu.	Nie udowodniono dodatkowej korzyści ze stosowania niwolumabu w leczeniu neoadjuwantowym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w komórkach guza, u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu.
G-BA 2024	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$.	Pozytywna decyzja refundacyjna. Na podstawie dokumentacji firmy farmaceutycznej, oceny dokumentacji przygotowanej przez IQWiG oraz oświadczeń złożonych w procedurze pisemnego oświadczenia i przesłuchania ustnego, a także dodatku do oceny korzyści przygotowanego przez IQWiG, G-BA podjął decyzję w kwestii, czy można ustalić dodatkową korzyść niwolumabu w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą - Załącznik XII - Uchwały w sprawie oceny korzyści produktów leczniczych z nowymi substancjami czynnymi zgodnie z § 35a SGB V. W celu ustalenia zakresu dodatkowej korzyści, G-BA ocenił dane uzasadniające stwierdzenie dodatkowej korzyści na podstawie ich istotności terapeutycznej (jakościowej), zgodnie z kryteriami określonymi w rozdziale 5, sekcji 5, paragrafie 7 VerfO. Zaproponowana przez IQWiG metodologia zgodna z Ogólnymi metodami nie została zastosowana w ocenie korzyści niwo-

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		lumabu - Załącznik XII - Uchwały w sprawie oceny korzyści produktów leczniczych z nowymi substancjami czynnymi zgodnie z Sekcją 35a SGB V.
PBAC 2023	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu operacyjnego NDRP.	PBAC zalecił umieszczenie niwolumabu na liście w analizowanym wskazaniu. PBAC uznał, że zmiany wprowadzone w ponownym zgłoszeniu, w tym wykluczenie pacjentów ze znanymi uwrażliwiającymi mutacjami EGFR lub ALK, zmiany w ocenie ekonomicznej i obniżona cena, wystarczająco rozwiązały wcześniejsze obawy Komitetu. Jednakże PBAC uznał, że wykorzystanie niwolumabu zostało przeszacowane, a rekompensaty kosztów związane z obecnym stosowaniem immunoterapii w szacunkach finansowych pozostały niedoszacowane, częściowo z powodu nieuwzględnienia ponownego zastosowania immunoterapii w leczeniu przerzutów, co uniemożliwiło jej zastosowanie.
CADTH 2023	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym operacyjnego (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów chłonnych) NDRP u dorosłych.	Rekomendacja pozytywna pod następującymi warunkami: 1) Opdivo stosowane w skojarzeniu z chemioterapią powinno być refundowane wyłącznie w przypadku przepisania przez specjalistów mających doświadczenie w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC). 2) Opdivo stosowane w skojarzeniu z chemioterapią nie powinno być refundowane w przypadku leczenia pacjentów z nieprawidłowościami genu EGFR lub ALK, pacjentów, których histologia guza jest uznawana za wielkomórkowego raka neuroendokrynnego lub pacjentów, u których chemioterapia przed operacją jest niewskazana. 3) Koszt Opdivo musi zostać obniżony, aby był opłacalny i przystępny cenowo.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są leki stosowane w ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca oraz programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”.

W ramach katalogu C. Leki stosowane w ramach chemioterapii we wskazaniu: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca obecnie finansowane ze środków publicznych są następujące substancje czynne:

- karboplatyna,
- cispaltyna,
- cyklofosfamid,
- docetaksel,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- gemcytabina,

- ifosfamid,
- irynotekan,
- lanreotidum,
- metotreksat,
- oktreotidum,
- paklitaksel,
- pemetreksed,
- topotekan,
- winkrystyna,
- winorelbina,
- gefitynib,
- erlotynib,
- nab-paklitaksel.

Do leków refundowanych w ramach programu lekowego B.6 u chorych na NDRP należą:

- w przypadku mutacji w genie EGFR:
 - I linia: afatynib, ozymertynib;
 - ≥ 2 linia: ozymertynib;
 - leczenie uzupełniające po radykalnym leczeniu chirurgicznym: ozymertynib;
- w przypadku rearanżacji w genie ALK lub ROS1:
 - kryzotynib (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii);
 - alektynib (rearanżacja genu ALK) albo brygatynib (rearanżacja genu ALK) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii lub po niepowodzeniu leczenia kryzotynibem), w tym po radykalnej resekcji w przypadku alektynibu;
 - lorlatynib (rearanżacja genu ALK) w leczeniu pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem inhibitora ALK drugiej generacji);
 - entrektynib (rearanżacja genu ROS1) w pierwszej i kolejnej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii);
- w przypadku mutacji G12C w genie KRAS:
 - ≥ 2 linia: sotorasib po niepowodzeniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia systemowego (immunoterapia lub immunochemioterapia lub chemioterapia z zastosowaniem związków platyny);
- u chorych do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem

substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem:

- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ - pembrolizumab albo atezolizumabem albo cemiplimab w monoterapii,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - pembrolizumab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - pembrolizumab w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną,
- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i chemioterapią (2 cykle) opartą o pochodne platyny,
- rak płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ - cemiplimab w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny lub paklitakselem i pochodną platyny;
- rak płaskonabłonkowy lub NOS z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ - durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i pochodną platyny,
- rak niepłaskonabłonkowy z ekspresją PD-L1 $< 50\%$ durwalumab z tremelimumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i pochodną platyny;
- po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii z ekspresją PD-L1 na komórkach guza:
 - atezolizumab;
- po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego:
 - pembrolizumab;
- u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, do leczenia wstępnego:
 - niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią;
- u chorych do leczenia okołoperacyjnego przed zabiegiem chirurgicznym i po zabiegu chirurgicznym:
 - pembrolizumab w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie pembrolizumab w monoterapii;
- u chorych do leczenia kolejnej linii we wszystkich typach niedrobnokomórkowego raka płuca (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia):
 - niwolumab albo
 - atezolizumab;
- u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o typie gruczolowym do leczenia kolejnej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii, immunoterapii, chemioimmunoterapii):

- nintedanib;
- u chorych na miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego:
 - durwalumab;
- u chorych na drobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii:
 - atezolizumab (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) albo
 - durwalumab (w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji).

4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

Dla omawianej interwencji tj. niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe komparator stanowić będzie:

- chemioterapia neoadjuwantowa,
- pembrolizumab w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie pembrolizumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, obejmuje dorosłych pacjentów z operacyjnym NDRP w II-III B stopniu zaawansowania klinicznego, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK lub ROS1, kwalifikowanych do pierwszej linii leczenia.

Obecnie w Polsce pacjenci z operacyjnym 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)” za pomocą:

- w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym):
 - immunoterapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią dla osób kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, przy PD-L1 $\geq 1\%$,
- w leczeniu pooperacyjnym, uzupełniającym (adjuwantowym):
 - immunoterapii atezolizumabem po radykalnym leczeniu chirurgicznym i pooperacyjnej chemioterapii, w przypadku ekspresji PD-L1 $\geq 50\%$ (po wykluczeniu mutacji EGFR, ALK, ROS1),
 - ozymertynibu po radykalnym leczeniu chirurgicznym w przypadku potwierdzonej obecności mutacji w genie EGFR,
 - alektynibu po radykalnej resekcji z rearanżacją w genie ALK,
 - pembrolizumabu w monoterapii po radykalnym leczeniu chirurgicznym do leczenia uzupełniającego (komórki nowotworowe z ekspresją PD-L1 $< 50\%$),
- w leczeniu okołoperacyjnym:

- pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym.

oraz katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34: karboplatyna, cispaltyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotidum, metotreksat, oktreotidum, paklitaksel, pemetreksed, topotekan, winkrystyna, winorelbina, gefitynib, erlotynib, nab-paklitaksel.

Z racji tego, że wskazanie rejestracyjne i refundacyjne dla **ozymertynibu** w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji guza obejmuje dorosłych pacjentów z NDRP z potwierdzoną mutacją w genie kodującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), terapia ta nie może stanowić komparatora dla wnioskowanego niwolumabu. Stosowanie niwolumabu w niedrobnokomórkowym raku płuca wyklucza bowiem między innymi pacjentów, u których występują mutacje aktywujące w genie EGFR. W związku z tym, że populacje pacjentów stosujących ozymertynib i niwolumab w NDRP są rozbieżne, ozymertynib nie będzie stanowił komparatora dla ocenianej interwencji.

Refundowany w ramach programu lekowego B.6 **alektynib**, we wskazaniu po radykalnej resekcji u pacjentów z rearanżacją w genie ALK, również nie będzie stanowił komparatora dla ocenianej interwencji, z uwagi na rozbieżność populacji pacjentów - stosowanie niwolumabu w NDRP wyklucza między innymi chorych z rearanżacją w genie ALK.

Do opcji leczenia wskazywanych przez wytyczne kliniczne w leczeniu neoadjuwantowym pacjentów z NDRP, bez mutacji w EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1, należą:

- chemioterapia przedoperacyjna (schematy zawierające 2 leki; w tym cisplatyna) (NCCN 2025, PTOK 2025, ASCO 2024, NCI 2025, Konsensus 2022),
- chemioradioterapia (NCCN 2025, NICE 2024, ASCO 2024, PTOK 2025),
- chemioimmunoterapia (NCCN 2025, ASCO 2024, NCI 2025, Konsensus 2022, PTOK 2025):
 - niwolumab chemioterapia dwulekowa na bazie platyny z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia uzupełniającego po operacji (NCCN 2025, NCI 2025),
 - pembrolizumab i chemioterapia dwulekowa na bazie cisplatyny, a następnie kontynuowana w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (NCCN 2025),
 - durwalumab i dwulekowa chemioterapia na bazie platyny, a następnie w monoterapii durwalumabem jako leczenie uzupełniające po operacji (NCCN 2025).

Terapie wskazywane w wytycznych klinicznych w leczeniu adjuwantowym NDRP, bez mutacji w EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1, to:

- chemioterapia pooperacyjna (schematy chemioterapii skojarzonej oparte na platynie) (NCCN 2025, PTOK 2025, NICE 2024, ESMO 2021, ASCO 2022, ASCO 2024, Konsensus 2022),
- chemioimmunoterapia (NCCN 2025, ASCO 2024, NCI 2025, Konsensus 2022, PTOK 2025):

- atezolizumab u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową (NCCN 2025, ASCO 2022, Konsensus 2022),
- niwolumab u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantową chemioterapię niwolumab + chemioterapia (NCCN 2025, NCI 2025),
- pembrolizumab u pacjentów, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię adjuwantową (NCCN 2025),
- durwalumab u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej neoadjuwantową chemioterapię durwalumab + chemioterapia (NCCN 2025).

Wytyczne kliniczne PTOK z 2025 roku, a także wytyczne zagraniczne wskazują, że sama chirurgia może nie być wystarczająca w przypadku resekcyjnego NDRP.

Wytyczne PTOK wskazują, że **przedoperacyjna radioterapia lub chemioradioterapia** w większości sytuacji klinicznych nie poprawia wyników. Zastosowanie RCHT jest uzasadnione jedynie u chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guz Pancoasta), u których CHT (2 cykle schematu zawierającego cisplatynę w połączeniu z drugim lekiem) zastosowana równocześnie z RT (dawka 50-60 Gy) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętnej resekcji. Radioterapia i radiochemioterapia nie jest zalecana u chorych, u których możliwa jest do uzyskania doszczętna resekcja. Radykalna radioterapia lub radiochemioterapia zalecana jest wśród pacjentów z NDRP w I-II oraz IIIA (bez cechy N2) stopniu zaawansowania, u których istnieją istotne przeciwwskazania medyczne lub nie ma zgody na leczenie chirurgiczne. Z kolei stereotaktyczna radioterapia jest postępowaniem z wyboru w przypadku pacjentów z rozpoznaniem obwodowego guza o niewielkim wymiarach (T1 lub T2), którzy nie kwalifikują się do resekcji chirurgicznej z powodu ograniczenia wydolności oddechowo-krążeniowej.

Do **radioterapii pooperacyjnej** także odniesiono się w wytycznych PTOK z 2025 roku. Wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wykazały, że u chorych z cechą pN0 lub pN1 pooperacyjna radioterapia może pogorszyć wyniki leczenia, a u chorych w stopniu pIIIA zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów miejscowych i w niewielkim stopniu wydłuża czas całkowitego przeżycia. Mimo, że wyniki kolejnej metaanalizy badań z losowym doбором chorych sugerują korzystny wpływ nowoczesnej pooperacyjnej RT w odniesieniu do kontroli miejscowej i czasu przeżycia w stopniu zaawansowania pIII, to jednak wyniki badania LungART wskazują, że pooperacyjna RT u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA z cechą pN2 nie ma uzasadnienia. Pooperacyjną RT stosuje się wyłącznie po niedoszczętnym wycięciu lub przekraczaniu przez nowotwór torebki usuniętych węzłów chłonnych śródpiersia (cecha R1 i R2).

We wniosku refundacyjnym pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym NDRP także uznano, że przedoperacyjna radioterapia i radiochemioterapia, a także pooperacyjna radioterapia nie stanowią właściwego komparatora dla leczenia okołooperacyjnego NDRP i podejście to nie zostało zakwestionowane przez analityków Agencji (AWA Keytruda okołooperacyjny 2025).

Wytyczne kliniczne, zarówno polskie PTOK (PTOK 2025) jak i zagraniczne (NCCN 2025, ASCO 2024, NCI 2025, Konsensus 2022), zalecają stosowanie **chemioterapii przedoperacyjnej** w przypadku NDRP. W polskich wytycznych PTOK z 2025 roku wskazuje się, że w dotychczasowych badaniach chemioterapię przedoperacyjną stosowano głównie u wybranych chorych w stopniu zaawansowania IIIA z cechą pN2, przy czym optymalna strategia leczenia nie została

ostatecznie określona. Według wytycznych PTOK przedoperacyjną CHT można rozważać u chorych w stopniu zaawansowania pIIIA, u których istnieje możliwość przeprowadzenia lobektomii (wykonanie pneumonektomii nie wydłuża przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym), zawsze na podstawie decyzji zespołu wielodyscyplinarnego, po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badania obrazowe i morfologiczne – cecha pN2). Leczenie obejmuje 2-3 cykle CHT z zastosowaniem schematu złożonego z cisplatyny w połączeniu z winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem, docetakselem lub pemetrekse-dem. Według najnowszych wytycznych NCCN z 2025 roku w ramach chemioterapii neoadjuwantowej preferowanymi opcjami leczenia jest schemat cisplatyna z pemetrekse-dem w raku nieplaskonabłonkowym oraz cisplatyna z gemcytabiną lub docetakselem w raku płaskonabłonkowym (bez rozróżnienia na stopnie zaawansowania NDRP). W wytycznych ASCO z 2024 roku wskazuje się, że u pacjentów, u których planuje się leczenie multimodalne obejmujące zabieg chirurgiczny, należy stosować systemową terapię neoadjuwantową. W wytycznych ASCO, dedykowanych leczeniu NDRP w III stadium, wskazuje się, że u pacjentów u których planuje się resekcję chirurgiczną powinno się zastosować neoadjuwantową chemioimmunoterapię, neoadjuwantową chemioterapię lub neoadjuwantową jednoczesną chemioradioterapię. Wytyczne NCI z 2024 roku wskazują, że rola chemioterapii przed operacją została przetestowana w badaniach klinicznych, a proponowane korzyści chemioterapii przedoperacyjnej obejmują: zmniejszenie rozmiaru guza, co może ułatwić resekcję chirurgiczną, wcześnie usunięcie mikroprzerzutów, lepsza tolerancja. Zwraca się jednak uwagę na to, że chemioterapia przedoperacyjna może opóźnić potencjalnie radykalną operację. W konsensusie ekspertów z 2022 roku również wskazuje się, że podwójna chemioterapia oparta na związkach platyny, obok neoadjuwantowej chemioimmunoterapii oraz immunomonoterapii, stanowi opcję leczenia wśród pacjentów z resekcyjnym NDRP.

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce także wskazuje na stosowanie chemioterapii w ramach leczenia neoadjuwantowego NDRP. W uzasadnieniu wyboru komparatora, opublikowanym w AWA Opdivo® z 2024 r. w leczeniu neoadjuwantowym NDRP, pojawia się informacja według której zgodnie z opinią ekspertów, w Polsce w ramach chemioterapii neoadjuwantowej i adjuwantowej stosowane są głównie leki III generacji, dodatkowo pacjenci w większości otrzymują cisplatynę (karboplatyna stosowana jest w przypadku braku możliwości zastosowania cisplatyny). Zgodnie z wynikami badania ankietowego, przeprowadzonego w ramach wniosku dla Opdivo® w leczeniu neoadjuwantowym, aktualnie najbardziej popularny schemat chemioterapii stosowany w leczeniu okołooperacyjnym raka płuca w Polsce to cisplatyna w skojarzeniu z winorelbina (AWA Opdivo 2024). W AWA Keytruda® w leczeniu okołooperacyjnym z 2025 roku eksperci kliniczni także wskazują na chemioterapię stosowaną w leczeniu okołooperacyjnym na poziomie od 30% do 50% pacjentów (AWA Keytruda okołooperacyjny 2025).

Na podstawie wytycznych klinicznych, a także biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce, wskazywaną przez ekspertów klinicznych w ramach wniosków ocenianych w leczeniu okołooperacyjnym NDRP, chemioterapia neoadjuwantowa będzie stanowić komparator dla ocenianej interwencji.

Chemioterapia pooperacyjna wymieniana jest zarówno w polskich jak i zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia operacyjnego NDRP: NCCN 2025, PTOK 2025, NICE 2024, ESMO 2021, ASCO 2022, ASCO 2024, Konsensus 2022. W wytycznych PTOK z 2025 roku wskazuje się, że wyniki metaanalizy badań z losowym doбором chorych wykazały, że zastosowanie chemioterapii pooperacyjnej poprawia pięcioletnie przeżycie o około 5%. Znamienne korzyści z zastosowania uzupełniającej chemioterapii dotyczą wyłącznie chorych w stopniach II i IIIA

(w tym również chorych poddanych pooperacyjnej RT). W wytycznych podkreśla się, że pooperacyjną CHT można stosować jedynie u chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji oraz nie mają istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań klinicznych.

Należy zauważyć, że populacja pacjentów stosująca chemioterapię adjuwantową różni się od populacji wnioskowanej dla leczenia neoadjuwantowego niwolumabem skojarzonym z chemioterapią, a następnie adjuwantowego w monoterapii. Populacja stosująca chemioterapię adjuwantową obejmuje pacjentów po resekcji w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji. Z kolei pacjenci populacji wnioskowanej do leczenia okołoperacyjnego niwolumabem są na etapie kwalifikowania się do resekcji. Oznacza to, że punkty czasowe podejmowania decyzji odnośnie leczenia pacjentów są różne. Wybór między leczeniem okołoperacyjnym a adjuwantowym musiałby zatem być podejmowany przed operacją, co w przypadku leczenia adjuwantowego nie jest możliwe. Zgodnie z tym co opisano wyżej, leczenie chemioterapią adjuwantową może zostać wdrożone wówczas gdy chory jest w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności i osiągnął pełną rekonwalescencję po operacji, a więc decyzja o zastosowaniu takiego leczenia jest podejmowana po przeprowadzeniu resekcji, a nie przed nią. W przypadku gdy lekarz podjąłby decyzję o leczeniu adjuwantowym chemioterapią przed operacją (w tym samym punkcie czasowym podejmowania decyzji o leczeniu okołoperacyjnym) ryzykowałby w ten sposób utraceniem grupy pacjentów, którzy po operacji byłiby w złym stanie ogólnym i nie otrzymaliby chemioterapii, ani też możliwości leczenia okołoperacyjnego.

Z racji tego, że punkty czasowe podejmowania decyzji co do leczenia (okołoperacyjne czy adjuwantowe) oraz docelowe grupy pacjentów są różne, leczenie adjuwantowe chemioterapią nie będzie stanowiło komparatora dla leczenia neoadjuwantowego niwolumabem skojarzonym z chemioterapią i adjuwantowego niwolumabem w monoterapii. We wniosku refundacyjnym pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym NDRP także uznano, że chemioterapia adjuwantowa nie stanowi właściwego komparatora dla leczenia okołoperacyjnego NDRP i podejście to nie zostało zakwestionowane przez analityków Agencji (AWA Keytruda okołoperacyjny 2025).

Atezolizumab podawany po radykalnej resekcji i pooperacyjnej chemioterapii NDRP w stadium IIA, IIB i IIIA, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza refundowany jest od 1 września 2023 roku w ramach programu lekowego B.6. Wytyczne amerykańskie NCCN 2025 i ASCO 2022 oraz Konsensus ekspertów z 2022 roku wskazują na stosowanie atezolizumabu w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię adjuwantową.

Wskazanie refundacyjne dla atezolizumabu w adjuwancie jest zawężone względem wnioskowanego wskazania dla niwolumabu w leczeniu okołoperacyjnym, bowiem obejmuje pacjentów w stadium IIA-IIIa (wnioskowana populacja chorych to pacjenci w stadium II-IIIb) z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (wnioskowana populacja to chorzy z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$). Ponadto, decyzja dotycząca leczenia atezolizumabem w adjuwancie, podobnie jak dla opisanej wyżej chemioterapii adjuwantowej, jest podejmowana w innym punkcie czasowym niż decyzja o leczeniu okołoperacyjnym NDRP za pomocą niwolumabu, co tym samym oznacza, że docelowe grupy pacjentów są różne.

Zgodnie ze wskazaniem, czy to rejestracyjnym czy refundacyjnym, atezolizumab w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji stosowany jest po wcześniejszej

chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Populacja stosująca chemioterapię adjuwantową obejmuje pacjentów po resekcji w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, którzy osiągnęli pełną rekonwalescencję po operacji. Analogicznie do tego, co opisano w zakresie chemioterapii adjuwantowej, pacjenci populacji wnioskowanej do leczenia okołoperacyjnego niwolumabem są na etapie kwalifikowania się do resekcji, co oznacza, że wybór między leczeniem okołoperacyjnym a adjuwantowym musiałby zatem być podejmowany przed operacją, co w przypadku leczenia adjuwantowego nie jest możliwe. Zgodnie z tym co opisano wyżej, leczenie chemioterapią adjuwantową, a następnie atezolizumabem w adjuwancie, może zostać wdrożone wówczas gdy chory jest w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności i osiągnął pełną rekonwalescencję po operacji, a więc decyzja o zastosowaniu takiego leczenia jest podejmowana po przeprowadzeniu resekcji, a nie przed nią. W przypadku gdy lekarz podjąłby decyzję o leczeniu adjuwantowym chemioterapią, a następnie atezolizumabem, przed operacją (w tym samym punkcie czasowym podejmowania decyzji o leczeniu okołoperacyjnym) ryzykowałby w ten sposób utraceniem grupy pacjentów, którzy po operacji byłiby w złym stanie ogólnym i nie otrzymaliby chemioterapii, a tym samym monoterapii atezolizumabem, ani też możliwości leczenia okołoperacyjnego.

Z racji tego, że punkty czasowe podejmowania decyzji co do leczenia (okołoperacyjne czy adjuwantowe) oraz docelowe grupy pacjentów są różne, leczenie adjuwantowe atezolizumabem, podobnie jak leczenie adjuwantowe chemioterapią, nie będzie stanowiło komparatora dla leczenia neoadjuwantowego niwolumabem skojarzonym z chemioterapią i adjuwantowego niwolumabem w monoterapii. We wniosku refundacyjnym pembrolizumabu w leczeniu okołoperacyjnym NDRP także uznano, że terapia adjuwantowa atezolizumabem nie stanowi właściwego komparatora dla leczenia okołoperacyjnego NDRP i podejście to nie zostało zakwestionowane przez analityków Agencji (AWA Keytruda okołoperacyjny 2025).

Refundowane od lipca 2025 r. w ramach programu lekowego B.6, a także wskazywane przez wytyczne NCCN 2025 leczenie adjuwantowe pembrolizumabem, podobnie jak leczenie adjuwantowe atezolizumabem czy chemioterapią nie może stanowić komparatora dla leczenia neoadjuwantowego niwolumabem skojarzonym z chemioterapią, a następnie adjuwantowego niwolumabem w monoterapii. Argumenty przemawiające za brakiem zasadności przyjęcia terapii adjuwantowej pembrolizumabem jako komparatora dla leczenia okołoperacyjnego niwolumabem są analogiczne do tych wymienionych dla leczenia adjuwantowego atezolizumabem tj. różne punkty czasowe podejmowania decyzji co do leczenia (okołoperacyjne czy adjuwantowe) oraz różne docelowe grupy pacjentów.

Pembrolizumab w leczeniu okołoperacyjnym resekcyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, w II, IIIA lub IIIB stopniu zaawansowania, niezależnie od ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, bez mutacji w genie EGFR i rearanżacji w genach ALK i ROS1, 5 lutego 2025 r. uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT i znalazł się na wykazie leków refundowanych od lipca 2025 r. Pembrolizumab skojarzony z chemioterapią dwulekową na bazie cisplatyny jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane następnie w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym zalecany jest przez amerykańskie wytyczne NCCN z 2025 roku. Ze względu na wysokie podobieństwo wskazań obu terapii - zarówno pod względem zaawansowania choroby, jak i struktury leczenia (neoadjuwant + adjuwant) - pembrolizumab stanowi właściwy komparator dla terapii okołoperacyjnej niwolumabem. Jediną różnicą jest dopuszczenie stosowania pembrolizumabu niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1, podczas gdy niwolumab zarejestrowany jest wyłącznie dla pacjentów

z PD-L1 $\geq 1\%$. Różnica ta nie wpływa jednak znacząco na porównywalność schematów w populacjach o częściowo pokrywających się charakterystykach klinicznych.

Leczenie wstępne z zastosowaniem niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej, refundowane jest od 1 lipca 2024 roku w ramach programu lekowego B.6. Populację docelową stanowią pacjenci z rozpoznaniem NDRP w stadium II-IIIa+IIIB (tylko dla T2-T4 N2, pod warunkiem możliwości wykonania doszczętniej resekcji) z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$, bez mutacji aktywujących w genie EGFR oraz rearanżacji w genach ALK i ROS1 w przypadku raków innych niż płaskonabłonkowy. Stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w ramach przedoperacyjnego leczenia wstępnego, u chorych kwalifikujących się do radykalnej resekcji chirurgicznej obejmuje 3 cykle leczenia lub jest krótsze w przypadku stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia. Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową na bazie platyny w leczeniu neoadjuwantowym stosowany przez maksymalnie 4 cykle, z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia uzupełniającego po operacji, wskazywany jest przez amerykańskie wytyczne NCCN 2025 i NCI 2025.

Refundowany w Polsce niwolumab w leczeniu neoadjuwantowym NDRP nie może być uznany za właściwy komparator dla leczenia okołooperacyjnego niwolumabem, ponieważ nie obejmuje pełnego schematu terapeutycznego (brak leczenia adjuwantowego). W przeciwieństwie do refundowanego w Polsce schematu leczenia neoadjuwantowego z wykorzystaniem niwolumabu, okołooperacyjne leczenie pembrolizumabem stanowi bardziej adekwatny i klinicznie uzasadniony komparator dla ocenianej technologii. Schemat leczenia pembrolizumabem obejmuje zarówno fazę neoadjuwantową, jak i adjuwantową - analogicznie do ocenianej interwencji z niwolumabem. Ponadto, pembrolizumab w omawianym wskazaniu uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT i został objęty refundacją od lipca 2025 r., co potwierdza jego miejsce w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce. Tym samym, pembrolizumab okołooperacyjny jest zarówno klinicznie, jak i systemowo właściwym punktem odniesienia do oceny skuteczności i efektywności kosztowej leczenia okołooperacyjnego niwolumabem.

Do pozostałych opcji terapeutycznych w leczeniu okołooperacyjnym NDRP, wymienianych przez wytyczne kliniczne należy: **durwalumab stosowany w skojarzeniu z dwulekową chemioterapią na bazie platyny, a następnie w monoterapii jako leczenie uzupełniające po operacji (NCCN 2025).** Durwalumab podawany po operacji i chemioterapii adjuwantowej w leczeniu operacyjnego NDRP nie został jak dotąd zarejestrowany w Europie, stąd nie będzie rozważany jako komparator w niniejszej analizie. Zarejestrowane wskazania dla durwalumabu w leczeniu NDRP obejmują leczenie miejscowe zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP oraz leczenie pierwszego rzutu pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu.

W związku z powyższym, wśród pacjentów z operacyjnym NDRP zasadnym wydaje się porównanie niwolumabu skojarzonego z chemioterapią jak leczenie neoadjuwantowe, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe z pembrolizumabem w leczeniu okołooperacyjnym, który stanowi alternatywną opcję dla tej samej populacji (z terapią pembrolizumabem będzie zachodziła wymiana pacjentów, zgodnie z ankietą skierowaną do ekspertów klinicznych). Dodatkowo, jako komparator uzupełniający uwzględniono neoadjuwantową chemioterapię, która stanowi ramię kontrolne w badaniu klinicznym CheckMate 77T i pozostaje opcją terapeutyczną w praktyce klinicznej. Takie podejście umożliwia kompleksową

ocenę miejsca niwolumabu w kontekście aktualnych standardów leczenia operacyjnego NDRP.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
periPEMBRO+neoCT	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2025, NCI 2025) - pokrywające się populacje chorych - analogiczny schemat leczenia
neoCT	- aktualna praktyka kliniczna w Polsce (AWA Opdivo 2024, AWA Keytruda adjuwant 2025, AWA Keytruda okołooperacyjny 2025) - refundacja w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2025, PTOK 2025, ASCO 2024, NCI 2025, Konsensus 2022) - pokrywające się populacje chorych

4.2 Charakterystyka komparatora - pembrolizumabu

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wybranego komparatora opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Keytruda).

Tab. 33. Opis pembrolizumabu na podstawie ChPL Keytruda® (ChPL Keytruda).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Keytruda®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 25 mg/ml, jedna fiolka 4 ml koncentratu zawiera 100 mg pembrolizumabu, każdy ml koncentratu zawiera 25 mg pembrolizumabu GTIN: 05901549325126
Kod ATC i nazwa grupy	L01FF02 - leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	Pembrolizumab
Zarejestrowane wskazania	<u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami) czerniakiem. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, jest wskazany do stosowania w leczeniu resekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuc z wysokim ryzykiem nawrotu u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem nawrotu po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, <i>tumour proportion score</i>) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.

	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS $\geq 1\%$, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną. <u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. MPM, <i>malignant pleural mesothelioma</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieoperacyjnego nienabłonkowatego złośliwego międzybłoniaka opłucnej u osób dorosłych. <u>Klasyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, <i>classical Hodgkin lymphoma</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, <i>autologous stem cell transplant</i>), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia. <u>Rak urotelialny</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z enfortumabem wedotyny jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu pierwszego rzutu raka urotelialnego nieoperacyjnego lub z przerzutami. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, <i>Combined Positive Score</i>) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, <i>head and neck squamous cell carcinoma</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS $\geq 50\%$ w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu. <u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, <i>renal cell carcinoma</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksytynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.
--	--

	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych. Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, <i>microsatellite instability high</i>) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, <i>mismatch repair deficient</i>) <u>Rak jelita grubego (ang. CRC, <i>colorectal cancer</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach: - leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami; - leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny. <u>Nowotwory inne niż rak jelita grubego</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z: - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii; - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii. <u>Rak przełyku</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przełyku nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10. <u>Potrójnie ujemny rak piersi (ang. TNBC, <i>triple-negative breast cancer</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami. <u>Rak endometrium (ang. EC, <i>endometrial carcinoma</i>)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia układowego. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z lenwatynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii. <u>Rak szyjki macicy</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioradioterapią (radioterapia wiązką zewnętrzną, z następczą brachyterapią) jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy w stopniu III - IVA według klasyfikacji FIGO 2014 u osób dorosłych, u których nie stosowano wcześniej radykalnego leczenia.
--	---

	Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, jest wskazany do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. <u>Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-ujemnego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przelykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1. <u>Rak drog żółciowych (ang. BTC, biliary tract carcinoma)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami raka drog żółciowych u osób dorosłych.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego NDRP, pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z chemioterapią po 4 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii, podając 13 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 7 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem produktu leczniczego KEYTRUDA stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, nie powinni otrzymywać produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii w leczeniu adjuwantowym.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17 lipca 2015 r.
Podmiot odpowiedzialny	Merck Sharp & Dohme B.V.

4.2.1 Działania niepożądane

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowała po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu.

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią lub chemioradioterapią (ang. CRT, *chemoradiotherapy*)

W przypadku skojarzonego podawania pembrolizumabu, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL odpowiednich produktów leczniczych wchodzących w skład leczenia skojarzonego.

Bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią lub CRT oceniono w badaniach klinicznych w grupie 6334 pacjentów z różnymi typami nowotworów, którzy otrzymywali pembrolizumab co 3 tygodnie w dawce wynoszącej 200 mg, 2 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych w tej populacji pacjentów należały: nudności (52%), niedokrwistość (51%), zmęczenie (36%), biegunka (35%), zaparcia (32%), wymioty (28%), zmniejszenie liczby neutrofili (27%) i zmniejszenie łaknienia (27%). Działania niepożądane stopni 3-5 u pacjentów z NDRP występowały z częstością wynoszącą 69% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 61% w grupie stosującej tylko chemioterapię. U pacjentów z HNSCC występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie otrzymującej chemioterapię z cetuksymabem, u pacjentów z rakiem przełyku występowały one z częstością wynoszącą 86% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 83% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z TNBC występowały one z częstością wynoszącą 80% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 77% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z rakiem szyjki macicy występowały one z częstością wynoszącą 77% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub w skojarzeniu z CRT) i 71% w grupie stosującej chemioterapię z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu lub tylko CRT, u pacjentów z rakiem żołądka występowały one z częstością wynoszącą 74% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem (chemioterapia z trastuzumabem lub bez trastuzumabu) i 68% w grupie stosującej chemioterapię z trastuzumabem lub bez trastuzumabu, u pacjentów z rakiem dróg żółciowych występowały one z częstością wynoszącą 85% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 84% w grupie stosującej tylko chemioterapię, u pacjentów z EC występowały one z częstością wynoszącą 59% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 46% w grupie stosującej tylko chemioterapię, a u pacjentów ze złośliwym międzybłoniakiem płucnej występowały one z częstością wynoszącą 44% w grupie stosującej leczenie skojarzone z pembrolizumabem i 30% w grupie stosującej tylko chemioterapię.

4.2.2 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie 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).

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 34) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (CheckMate 77T) oraz
- 1 randomizowane badanie kliniczne dla pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (KEYNOTE-671).

Tab. 34. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych 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. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , 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 paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie niwolumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe u dorosłych pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku nawrotu, z ekspresją PD-L1 w $\geq 1\%$ komórek guza, w porównaniu do pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie pembrolizumabu w monoterapii jako leczenie adjuwantowe oraz chemioterapii neoadjuwantowej (jako komparator dodatkowy).

Preparat Opdivo® (niwolumab) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10 C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10 C45)”, stanowiąc alternatywę w leczeniu okołoooperacyjnym u pacjentów z resekcyjnym NDRP o wysokim ryzyku nawrotu.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 35. 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 $\geq 1\%$, 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. <i>event-free survival</i>, EFS), - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) - całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>, pCR), - duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>major pathological response</i>, MPR), - przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej, - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), - punkty końcowe związane z operacją, - punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome</i>, PRO). Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane przedstawione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych.
Typ badań (S)	- badania randomizowane z grupą kontrolną, - badania kliniczne bez randomizacji, - badania wtórne.

Spis rycin

Ryc. 1. Podział raka płuca w zależności od typu histologicznego wraz z częstością występowania w odniesieniu do wszystkich przypadków pierwotnego raka płuca (Szczeklik 2024).	10
Ryc. 2. Najczęściej zmienione geny w NDRP (My Cancer Genome 2017).	14
Ryc. 3. Postępowanie diagnostyczne w raku płuca (Krzakowski 2025).	15
Ryc. 4. Początkowe postępowanie diagnostyczne u osób z pojedynczym litym guzkiem płuca (Krzakowski 2025).	18
Ryc. 5. Liczba zachorowań z powodu raka na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	26
Ryc. 6. Liczba zgonów z powodu raka płuca na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	27
Ryc. 7. Wskaźniki zapadalności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).	29
Ryc. 8. Wskaźniki umieralności (na 100 tys.) na raka płuc w latach 1990-2017 w 11 krajach EU (EIU 2019).	29
Ryc. 9. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca na świecie w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	30
Ryc. 10. Liczba zachorowań z powodu raka w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	33
Ryc. 11. Liczba zgonów z powodu raka w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	33
Ryc. 12. Wskaźniki zapadalności i umieralności na raka płuca w Polsce i Europie (standaryzowane wiekiem) w 2022 roku (opracowanie własne na podstawie danych z GLOBOCAN 2022).	34
Ryc. 13. Zapadalność i umieralność na raka płuca w Polsce wśród kobiet i mężczyzn w latach 1999-2022 wg danych KRN (KRN).	35
Ryc. 14. Zapadalność na raka płuca wg grup wiekowych w 2022 roku wg danych KRN (KRN).	36
Ryc. 15. Pięcioletnia chorobowość na raka płuca w Polsce w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	37
Ryc. 16. Wskaźniki chorobowości raka płuca w Polsce i Europie w 2017 roku (opracowanie własne na podstawie danych z EIU 2019).	38
Ryc. 17. 5-letnie prawdopodobieństwo przeżycia wśród kobiet i mężczyzn z rozpoznanym rakiem płuca (MPZ 2024).	40
Ryc. 18. Przeżycie względne w raku płuc (opracowanie DAIS na podstawie danych NFZ i rejestru PESEL (MPZ 2024).	40
Ryc. 19. Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY/100 tys.) (EIU 2019).	42
Ryc. 20. Wskaźniki DALY z powodu raka płuca w latach 1990-2017 w 11 krajach UE (EIU 2019).	43
Ryc. 21. Struktura kosztów pośrednich nowotworu płuca (średnie udziały kategorii kosztów dla lat 2012, 2015 i 2017) (opracowanie własne na podstawie danych z Nojszewska 2019).	44
Ryc. 22. Struktura utraconych na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochodów publicznych z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne (Nojszewska 2019).	45

Spis tabel

Tab. 1. Odsetek występowania pierwotnych nowotworów złośliwych płuca.	10
Tab. 2. Klasyfikacja patomorfologiczna raka płuca według WHO (Krzakowski 2025).	11
Tab. 3. Skala sprawności wg Zubroda przyjęta przez WHO i ECOG (Szczeklik 2015).	16
Tab. 4. Klasyfikacja TNM (edycja 8. z 2017 r.) w niedrobnokomórkowym raku płuca (Szczeklik 2024).	21
Tab. 5. Stopnie zaawansowania raka płuca (edycja 8. TNM z 2017 r.) (Szczeklik 2024).	22
Tab. 6. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji TNM (Szczeklik 2024).	25
Tab. 7. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z NDRP w zależności od zasięgu rozprzestrzeniania się nowotworu płuc wg klasyfikacji SEER (ACS 2025).	25
Tab. 8. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	27
Tab. 9. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku zapadalności i umieralności z powodu raka płuca w 20 krajach UE (EIU 2020).	28
Tab. 10. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej, i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	30
Tab. 11. Światowe i europejskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej, i 5-letniej chorobowości na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	31
Tab. 12. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanej pod względem wieku chorobowości na raka płuca w 20 krajach EU (EIU 2020).	31
Tab. 13. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i umieralności na raka płuca w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	34
Tab. 14. Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka płuca w Polsce w latach 2010-2022 (KRN).	34
Tab. 15. Liczba zachorowań (rejestrowanych) i zgonów z powodu nowotworu płuc w Polsce w latach 2013-2021 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2024).	36
Tab. 16. Polskie dane epidemiologiczne dotyczące 1-roczonej, 3-letniej i 5-letniej chorobowości na raka płuc w 2022 roku (GLOBOCAN 2022).	37
Tab. 17. Chorobowość jednoroczna, 3-letnia, 5-letnia i 10-letnia z rozpoznaniem ICD-10: C34 (nowotwór oskrzela i płuca), rozumiana jako liczba osób żyjących z chorobą rozpoznaną w ciągu poprzedzającego roku, 3 lat i 5 lat, w Polsce w 2021 roku (KRN).	38
Tab. 18. Chorobowość rejestrowana* nowotworu płuc w Polsce w latach 2013-2021 według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2024).	39
Tab. 19. Obciążenie rakiem tchawicy, oskrzela i płuca w Polsce (dane na 2019 r.) (IHME 2019).	41
Tab. 20. Dane epidemiologiczne z 2017 roku dotyczące standaryzowanych pod względem wieku lat życia skorygowanych o niepełnosprawność z powodu raka płuca w 11 krajach EU (EIU 2019).	42
Tab. 21. Koszty pośrednie nowotworu płuca w Polsce (Nojszewska 2019).	44

Tab. 22. Utracone na skutek nowotworu oskrzela i płuca dochody publiczne z tytułu podatków oraz składek na ubezpieczenia społeczne i zdrowotne (Nojszewska 2019).	45
Tab. 23. Obciążenie rakiem płuca w Polsce (Bencina 2023).	46
Tab. 24. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wg wytycznych praktyki klinicznej.	53
Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu leczenia okołoperacyjnego pacjentów z NDRP.	63
Tab. 26. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	64
Tab. 27. Wnioskowany sposób finansowania.	70
Tab. 28. Wnioskowane wskazanie.	70
Tab. 29. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące niwolumabu w leczeniu raka płuca i międzybłoniaka opłucnej.	72
Tab. 30. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT w leczeniu operacyjnego NDRP.	76
Tab. 31. Rekomendacje refundacyjne dla niwolumabu w leczeniu operacyjnego NDRP.	81
Tab. 32. Zestawienie wybranych komparatorów.	94
Tab. 33. Opis pembrolizumabu na podstawie ChPL Keytruda® (ChPL Keytruda).	94
Tab. 34. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	100
Tab. 35. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	102

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AACR Project GENIE 2017** AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine through an International Consortium. *Cancer Discov* 2017;7(8):818-31.
- ACS 2023** <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf> [dostęp: 01.08.2025].
- ACS 2023** American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2023. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf> [dostęp: 11.03.2025].
- ACS 2025** <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/key-statistics.html> [dostęp: 01.08.2025].
- Alberg 2013** Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S.
- Allemani 2018** Allemani C, Matsuda T, Di Carlo et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391(10125):1023-75.
- Ambroziewicz 2020** Ambroziewicz B, Chrostowski S, Knetki-Wróblewska M, Kustosz M, Niewoźewska; przygotowano we współpracy z Polską Grupą Raka Płuca. Sytuacja Pacjenta z nowotworem płuca. Aktualne wyzwania. Warszawa, 2020.
- ASCO 2022** Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35:2960-2974.
Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N; Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA NSCLC Guideline Expert Panel. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-III A Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 1;40(10):1127-1129.
- ASCO 2024** Daly ME, Singh N, Ismaila N et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;40:1356-1384.
Singh N, Daly ME, Ismaila N et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(27). Daly ME, Singh N, Ismaila N et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2024;42(25).
- AWA Opdivo 2024** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/004/AWA/4_AWA_OT.423.1.2.2024_Opdivo_20.03.24_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 01.08.2025].
- AWA Keytruda adjuwant 2025** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/186/AWA/186_AWA_OT.423.1.62.2024_Keytruda%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 01.08.2025].
- AWA Keytruda okołooperacyjny 2025** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/185/AWA/185_AWA_OT.423.1.61.2024_Keytruda_REOPTR.pdf [dostęp: 01.08.2025].
- AWMSG 2022** <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/nivolumab-opdivo16/> [dostęp: 11.03.2025]

Bencina 2023 Bencina G, Chami N, Hughes R, Weston G, Baxter C, Salomonsson S, Demedts I. Indirect Costs Due to Lung Cancer-Related Premature Mortality in Four European Countries. *Adv Ther.* 2023 Jul;40(7):3056-3069.

Catekinois 2006 Catelinois O, Rogel A, Laurier D et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in rance: impact of the risk models and uncertainty analysis. *Environ Health Perspect* 2006;114(9): 1361-6.

CEAR The Global Health Cost Effectiveness Analysis Registry. <http://ghcearegistry.org/orchard/the-daly> [dostęp: 11.03.2025]

CheckMate 77T Cascone T, Award MM, Spicer JD et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2024;390:1756-69.

Chen 2008 Chen H, Goldberg MS, Villeneuve PJ. A systematic review of the relation between long-term exposure to ambient air pollution and chronic diseases. *Reviews on environmental health* 2008;23(4):243-97.

ChPL Opdivo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.07.2025].

ChPL Keytruda https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.07.2025].

Chrostowska-Wynimko 2017 Chrostowska-Wynimko J, Batura-Gabryel H, Didkowska J et al. Stratega walki z rakiem płuca. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Polska Grupa Raka Płuca, Polska Liga Walki z Rakiem. Warszawa, 2017.

Duma 2019 Duma N, Santana-Davila R, Molina J. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment, *Mayo Clin Proc* 2019; 94(8):1623-1640

EIU 2019 The Economist Intelligence Unit. Breathing in a new era: a comparative policies across Europe. Dostęp online: <http://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/Lung-Cancer%20in-Europe-EIU-2019-9-10-final.pdf> [dostęp: 11.03.2025]

EIU 2020 Breathing in a new era, a comperative analysis of lung cancer policies across Europe, The Economist <https://pages.eiu.com/rs/753-RIQ-438/images/EIU%20MSD%20lung%20cancer%20in%20Europe%20final%202020%206%2029.pdf> [dostęp: 11.03.2025]

ERS European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer. <https://www.ersnet.org/the-european-lung-white-book/> [dostęp: 01.08.2025].

ERS European Respiratory Society. European Lung White Book. Chapter 19 Lung cancer. <https://www.ersnet.org/the-european-lung-white-book/> [dostęp: 01.08.2025].

ESMO 2021 Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early-Stage and Locally Advanced (non-metastatic) Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv1-iv21. Remon J, Soria J-C, Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate - Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations. Published: 01 September 2021.

G-BA 2024 <https://www.g-ba.de/beschluesse/6451/> [dostęp: 01.08.2025].

GLOBOCAN 2022 <https://gco.iarc.fr/today/> [dostęp: 01.08.2025].

HAS 2023 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3471682/fr/opdivo-nivolumab-cbnpc-cancer-bronchique-non-a-petites-cellules [dostęp: 01.08.2025].

HAS 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3527277/fr/opdivo-nivolumab-cancer-bronchique-cbnpc [dostęp: 01.08.2025].

Herbst 2008 Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-80.

Hou 2013 Hou W, Fu J, Ge Y, Du J, Hua S. Incidence and risk of lung cancer in HIV-infected patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1781-94.

IHME 2019	Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Health Data Exchange. GBD Compare. https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/ [dostęp: 28.09.2023 r.]
IQWIG 2023	https://www.iqwig.de/projekte/a23-74.html [dostęp: 01.08.2025]. https://www.iqwig.de/projekte/a23-131.html [dostęp: 01.08.2025].
KEYNOTE-671	Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2023;389(6):491-503. 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. <i>The Lancet</i> . 2024;404(10459):1240-52.
Konsensus 2022	Liang W, Cai K, Cao Q et al. International expert consensus on immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2022 Sep;11(9):1742-1762. Duan J, Tan F, Bi N et al. Expert consensus on perioperative treatment for non-small cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res</i> 2022;11(7):1247-67.
Konsensus 2022	Liang W, Cai K, Cao Q et al. International expert consensus on immunotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. <i>Transl Lung Cancer Res</i> . 2022;11(9):1742-62.
Krawczyk 2015	Krawczyk P, Ramlau R, Spychalski L. Świerzewski R. Rak płuca - standardy diagnostyki i leczenia w Polsce. Raport. Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Warszawa 2015.
KRN	https://onkologia.org.pl/pl/nawotwory-pluca-i-oplucnej-czym-sa [dostęp: 22.01.2025]
KRN	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp: 01.08.2025].
Krzakowski 2019	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Cancer of the lung, pleura and mediastinum. <i>Oncology in Clinical Practice</i> 2019; 15(1):20-50.
Krzakowski 2025	Krzakowski M, Jassem J et al. Nowotwory klatki piersiowej. <i>Onkol Prakt Klin Edu</i> 2025: Version of Record. DOI: 10.5603/owpk_edu.106111.
Larsen 2011	Larsen JE, Minna JD. Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications. <i>Clin Chest Med</i> 2011; 32(4):703-40.
Miller 2005	Miller YE. Pathogenesis of Lung Cancer. Centennial Review. <i>Am J Respir Cell Mol Biol</i> 2005;33(3):216023.
MP 2023	https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynawotworowe/84436,rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie [dostęp: 11.03.2025]
MP 2024	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 [dostęp: 11.03.2025]
MPZ 2024	https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/rak-pluca/ [dostęp: 11.03.2025]
MSKCiPZ 2008	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. Dostęp on-line: https://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf [dostęp: 01.08.2025].
My Cancer Genome 2017	My Cancer Genome 2010-2017. Genetically Informed Cancer Medicine. Dostęp on-line: https://www.mycancergenome.org/content/disease/non-small-cell-lung-carcinoma/ [dostęp: 01.08.2025].
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2025 – July 10, 2025.
NCI 2025	https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484225 [dostęp: 31.07.2025]
NCPE 2024	https://www.ncpe.ie/nivolumab-opdivo-hta-id-23050/ [dostęp: 01.08.2025].

NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA876]. Published: 22 March 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ta876 [dostęp: 01.08.2025].
NICE 2023	https://www.nice.org.uk/guidance/ta876/resources/nivolumab-with-chemotherapy-for-neoadjuvant-treatment-of-resectable-nonsmallcell-lung-cancer-pdf-82613676511429 [dostęp: 01.08.2025].
NICE 2024	Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 28 March 2019. Last updated: 8 March 2024. www.nice.org.uk/guidance/ng122 [dostęp: 01.08.2025].
Nojszewska 2019	Nojszewska E, Dziadziuszko R, Dziedzic D et al. Nowotwór płuca i oskrzela - innowacyjne metody leczenia i koszty gospodarcze. Polska Grupa Raka Płuca, Instytut innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju 2019.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r [dostęp: 01.08.2025].
PBAC 2023	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/nivolumab-nscl-psd-july-2023.pdf [dostęp: 01.08.2025].
PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkol Prakt Klin Edu 2025: Version of Record. DOI: 10.5603/owpk_edu.106111.
Raport Rak Płuca 2021	Wyzwania diagnostyki patomorfologicznej i molekularnej oraz leczenia raka płuca. https://www.medycynapersonalizowana.com/_files/ugd/5ab4e5_fbcec3a39bb64224b198ef653e5b556f.pdf [dostęp: 01.08.2025].
Raport Rak Płuca 2024	Misja rak płuca 2024-2034. Dokument kierunkowy. Wydawca: Polska Grupa Raka Płuca. Rok wydania: 2024, wydanie I.
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Siddiqui 2023	Siddiqui F, Siddiqui AH. Lung Cancer. StatPearls 2020. Dostęp online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/ [dostęp: 01.08.2025].
SMC 2023	https://scottishmedicines.org.uk/media/7994/nivolumab-opdivo-final-nov-2023-amended-011223-for-website.pdf [dostęp: 01.08.2025].
Szczeklik 2015	https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/119778,skala-ecog [dostęp: 01.08.2025].
Szczeklik 2024	Interna Szczeklika 2024. Jassem J, Wysocki WM., Mejza F. Rak płuca. Medycyna praktyczna. Dostęp on-line: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp: 22.01.2025]
Torre 2016	Torre L, Siegel R, Jemal A, Lung Cancer Statistics. Advances in Experimental Medicine and Biology 2016;893:1-19.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Yang 2013	Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. Journal of Thoracic Disease 2013;5(Suppl. 5):S454-S462.