



Wniosek o objęcie refundacją
leku **Opdivo (niwolumab)**
w ramach programu lekowego:
**B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)
i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**
Analiza weryfikacyjna

OTAD.423.2.8.2025

Data ukończenia: 28 stycznia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

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

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

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

¹⁾ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

²⁾ podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. anaplastic lymphoma kinase)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	brak danych
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIS	cisplatyna
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
EGFR	receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor receptor)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EQ VAS	druga część kwestionariusza EQ-5D, zawierająca wizualną skalę analogową (ang. Visual Analogue Scale)
EQ-5D-3L	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-3 Level
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICIs	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitors)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IPI	ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MD	średnia różnica (ang. mean difference)
MPR	duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. major pathological response)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC, ang. non-small cell lung cancer)
NE	nie do oszacowania (ang. not estimable)
neoChT	neoadjuwantowa chemioterapia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji przez, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat)
NNH	liczba pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to harm)
NMA	analiza sieciowa (ang. network meta-analysis)
NR	nie uzyskano (ang. not reached)
NSCLC-SAQ	Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
pCR	całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. pathological complete response)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. programmed death ligand-1)
periDURW+neoChT	durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe
periNIWO+neoChT	perioperacyjny niwolumab w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią
periPEMBRO+neoChT	perioperacyjny pembrolizumab w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRO	punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. patient-reported outcome)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
R0	resekcja R0 – radykalne wycięcie guza pierwotnego (nowotwór całkowicie usunięty)
RCHT	radiochemioterapia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TC	komórki guza (ang. tumor cells)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTD	czas do przerywania leczenia (ang. time to discontinuation)
TTDD	czas potrzebny do ostatecznego pogorszenia objawów (ang. time to definitive deterioration)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca

wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.1.2. Ocena badań	29
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	39
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	39
5. Ocena analizy ekonomicznej	40
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	40
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	41
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	42
5.2.2. Wyniki analizy progowej	43
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	43
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	45
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	46
6. Ocena analizy wpływu na budżet	47
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	48
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	48
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	49
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	49
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	49

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	52
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	53
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	54
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	55
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	56
10.	Źródła	62

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.11.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1945.2025.14.MKO
PLR.4500.1946.2025.15.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501,
 - Opdivo, *nivolumabum*, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518.
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”.
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Grupa limitowa:

- istniejąca grupa limitowa 1144.0 *Nivolumab*
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml: 2366,24 zł
 - Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml: 5915,61 zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlandia

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Polska, 00-609, Warszawa
Al. Armii Ludowej 26

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Opdivo (niwolumab) 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 $\geq 1\%$ w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Opdivo jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka polegający na założeniu, że zobowiązuje się do zapewnienia dla świadczeniobiorcy realizującego wnioskowany program lekowy leku w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż [REDAKTOWANE], odpowiednio za opakowanie 1 fiol. po 10 ml i 1 fiol. po 4 ml.

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Opdivo

Wa- riant	Opakowanie	CZN [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	5 915,61	6 772,19	6 772,18	Bezpłatny	0,00
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml	2 366,24	2 708,87	2 708,87	Bezpłatny	0,00
Z RSS	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Bezpłatny	0,00
	Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Bezpłatny	0,00

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

Problem zdrowotny

Terminem raka płuca (ICD-10: C34) określa się raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyków płucnych).

Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Gdy chodzi o nowotwory pochodzące z dużych oskrzeli, mówimy o nowotworach zlokalizowanych centralnie (położonych w pobliżu śródpiersia), natomiast guzy pochodzące z drobnych oskrzelików mają zazwyczaj położenie „obwodowe”, czyli zlokalizowane na obwodzie płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

W płucach może się rozwijać kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem.

Najprostszy podział wyróżnia trzy grupy:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) – i stanowi ok. 80% przypadków zachorowań
- drobnokomórkowego raka płuca (DRP), stanowiącego około 15% wszystkich rozpoznań raka płuca
- rzadkie nowotwory płuca, które stanowią pozostałe 5% rozpoznań.

Ze względu na postać morfologiczną, cechy biologiczne, przebieg kliniczny i sposób leczenia wyróżnić można następujące podtypy NDRP:

- 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 mięszu płucnym;
- wielkokomórkowy – różna lokalizacja, przebieg kliniczny podobny jak w gruczolakoraku

Obecnie obowiązuje klasyfikacja TNM przygotowana przez Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (*International Association for the Study of Lung Cancer*). Cecha T oznacza rozległość guza pierwotnego (*tumor*), cecha N – stopień zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (*nodes*), cecha M – obecność przerzutów odległych (*metastases*). W zależności od pogrupowania tych kategorii wyróżnia się cztery stopnie zaawansowania raka 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).

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce i przyczyną największej liczby zgonów z powodu chorób nowotworowych. W Europie 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. Według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce z powodu nowotworu płuca zarejestrowano ponad 26 tys. zgonów, co stanowi 22% ogólnej liczby zgonów z powodu nowotworów. Rak płuca stanowił pierwszy pod względem częstości zgonów nowotwór zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet (odpowiednio 25,2% i 17,4%). Na raka płuca blisko 1,5-krotnie częściej chorują i umierają mężczyźni.

Źródła: Szczeklik 2022, <https://www.mp.pl/>; KRN 2021, Chorostowska-Wynimko 2020, www.onkonet.pl, GLOBOCAN 2022

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdz. 2 APD wnioskodawcy.

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono jeden dokument wytycznych krajowych (PTOK 2025) oraz pięć zagranicznych (ESMO 2025, NCI 2025, ASCO 2024 (aktualizacja względem 2021), NCCN 2025 ORAZ NICE 2024).Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych klinicznych:

- **Leczenie neoadjuwantowe NDRP (pacjenci bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1):**

Według odnalezionych wytycznych w leczeniu neoadjuwantowym pacjentów z NDRP, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1, do opcji leczenia należą:

- chemioterapia przedoperacyjna (schematy zawierające 2 leki, w tym cisplatynę): cisplatyna, gemcytabina, docetaksel, winorelbina, etopozyd, pemetreksed, karboplatyna (PTOK 2025, NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024);
- chemioradioterapia (PTOK 2025, NCCN 2025, NICE 2024, ASCO 2024);
- chemioimmunoterapia (PTOK 2025, NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024):
 - **niwolumab + chemioterapia dwulekowa oparta na platynie, z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia adjuwantowego po operacji; niwolumab oraz niwolumab w skojarzeniu z hialuronidazą-nvhy w postaci wstrzyknięć podskórnych mogą być substytutem niwolumabu dożylnego (NCCN 2025, NCI 2025);**

- pembrolizumab + chemioterapia dwulekowa oparta na cisplatynie, a następnie kontynuowany w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym (NCCN 2025) ;
- durwalumab + dwulekowa chemioterapia oparta na platynie, a następnie kontynuowany w monoterapii durwalumabem jako leczenie adjuwantowe po operacji (NCCN 2025);
- *Leczenie okołoperacyjne NDRP*

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2025, NCCN 2025 oraz NCI 2025, u pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP w stopniu II–III, bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK, zaleca się rozważenie leczenia okołoperacyjnego z udziałem immunoterapii. Strategia ta obejmuje neoadjuwantową chemioimmunoterapię, następnie leczenie chirurgiczne oraz kontynuację immunoterapii w leczeniu adjuwantowym i wiąże się z poprawą EFS, OS oraz zwiększeniem odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych.

- *Leczenie adjuwantowe NDRP (pacjenci bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1)*

Według odnalezionych wytycznych w leczeniu adjuwantowym pacjentów z NDRP, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1, do opcji leczenia należą:

- chemioterapia pooperacyjna (schematy chemioterapii skojarzonej oparte na platynie): cisplatyna, pemetreksed, gemcytabina, docetaksel, winorelbina, karboplatyna, paklitaksel (PTOK 2025, NCCN 2025, NICE 2024, ESMO 2021, ASCO 2024);
- immunoterapia adjuwantowa (PTOK 2025, NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024):
 - atezolizumab u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową (NCCN 2025, ASCO 2021);
 - **niwolumab u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantową terapię niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią;** niwolumab oraz niwolumab z hialuronidazą-nvhy w postaci wstrzyknięć podskórnych mogą być substytutem niwolumabu dożylnego (NCCN 2025, NCI 2025);
 - pembrolizumab u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową (NCCN 2025);
 - durwalumab u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantową terapię durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2025).

Wnioskodawca z kolei wybrał dwa komparatory dla ocenianej interwencji:

- pembrolizumab w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumab w monoterapii po zabiegu chirurgicznym;
- chemioterapię neoadjuwantową

Ponadto, w odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, związaną z toczącym się procesem refundacyjnym terapii z zastosowaniem durwalumabu, wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o porównanie z durwalumabem stosowanym neoadjuwantowo w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie adjuwantowo w monoterapii. Pomimo iż schemat periDURW nie został formalnie zdefiniowany jako komparator w analizach, wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o wyniki porównania w zakresie skuteczności, które zostały omówione w rozdz. 4.2.3 niniejszej AWA. Porównanie to zostało dokonane wyłącznie w ramach AKL i nie zostało uwzględnione w analizach ekonomicznej ani w analizie wpływu na budżet.

Do głównych ograniczeń wyboru komparatorów należy fakt, iż w przedmiotowej populacji pacjentów, możliwy do zastosowania jest również niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią stosowany w leczeniu neoadjuwantowym, który jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Wnioskodawca nie uwzględnił go jako komparator dla ocenianej interwencji. Drugim ograniczeniem jest to, że chemioterapia neoadjuwantowa została uwzględniona w analizach klinicznej i ekonomicznej jako „komparator o charakterze technicznym”, natomiast nie została uwzględniona w analizie wpływu na budżet.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie:

- Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej;
- Dr n. med. Joanny Streb, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej;
- Prof. dr hab. n. med. Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej;
- ekspertki Elżbiety Kozik, Prezeski Stowarzyszenia Ruch Onkologiczny PARS.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W przypadku aktualnie stosowanych technologii medycznych dr n. med. Joanna Streb wskazuje w leczeniu neoadjuwantowym: niwolumab + ChT, pembrolizumab + ChT, cisplatynę + pemetreksed, cisplatynę + gemcytabinę oraz cisplatynę + paklitaksel. Z kolei w leczeniu adjuwantowym: atezolizumab (PD-L1 > 50%), pembrolizumab, cisplatynę + pemetreksed, cisplatynę + gemcytabinę oraz cisplatynę + winoreblinę. Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, natomiast, w leczeniu neoadjuwantowym wskazuje następujące schematy: niwolumab + chemioterapia, pembrolizumab + chemioterapia oraz chemioterapia. W leczeniu adjuwantowym: atezolizumab, pembrolizumab + chemioterapia, chemioterapia oraz obserwacja. Prof. dr hab. n. med. Wiesław Bal w leczeniu neoadjuwantowym: pembrolizumab + chemioterapię oraz chemioterapię, a w leczeniu adjuwantowym: chemioterapię, atezolizumab oraz pembrolizumab.

Zarówno ekspertka Elżbieta Kozik, jak i prof. dr hab. n. med. Wiesław Bal w swoich stanowiskach wskazują, że jednym z kluczowych problemów w stosowaniu aktualnie dostępnych opcji leczenia jest niewystarczająca współpraca pomiędzy torakochirurgami a onkologami klinicznymi. Skutkuje to kwalifikowaniem pacjentów do leczenia operacyjnego bez zastosowania leczenia okołoperacyjnego. Ekspertki podkreślają konieczność tworzenia wyspecjalizowanych ośrodków typu Lung Unit, które mogłyby istotnie poprawić koordynację opieki oraz sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

periNIWO + neoChT vs. neoChT + PLC (RCT CheckMate 77T)

Badanie RCT CheckMate 77T w którym porównano skuteczność neoadjuwantowej terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie, po resekcji, terapii adjuwantowej niwolumabem (periNIWO + neoChT), z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny w skojarzeniu z placebo, a po resekcji, z brakiem dalszego leczenia (neoChT + PLC).

Porównanie periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC w populacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wykazano istotność statystyczną na korzyść wnioskowanej terapii w zakresie punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)
 - pierwsza analiza okresowa HR = 0,52 (95% CI: 0,35–0,78),
 - przedłużony czas obserwacji HR = 0,53 (95% CI: 0,36–0,76).
- Przeżycie całkowite (OS) – przedłużony czas obserwacji HR = 0,61 (95% CI: 0,39-0,97),
- Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) OR = 11,02 (95% CI: 4,50-27,02),
- Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) OR = 5,41 (95% CI: 5,41-10,04)

Porównanie periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC w populacji ogółem (populacji ITT) wykazano istotność statystyczną w zakresie punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)
 - pierwsza analiza okresowa HR = 0,58 (97,36% CI: 0,42-0,81),
 - przedłużony czas obserwacji HR = 0,61 (95% CI: 0,46-0,80).
- Całkowita odpowiedź patomorfologiczna (pCR) OR = 6,64 (95% CI: 3,40-12,97),
- Duża odpowiedź patomorfologiczna (MPR) OR = 4,01 (95% CI: 2,48-6,49),
- EFS w zależności od odpowiedzi patomorfologicznej:
 - Pacjenci w grupie niwolumabu z pCR vs. bez pCR: HR = 0,20 (95% CI: 0,08-0,50),

- Pacjenci w grupie niwolumabu z MPR vs. bez MPR: HR = 0,25 (95% CI: 0,12-0,50).
- Obiektywna odpowiedź na leczenie: OR = 1,90 (95% CI: 1,30-2,76),
- Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PRO):
 - NSCLC-SAQ: HR = 0,66 (95% CI: 0,45-0,98),
 - FACT-L: HR = 0,69 (95% CI: 0,49-0,97),
 - EQ-5D-3L VAS: HR = 0,67 (95% CI: 0,47-0,96).

Analiza bezpieczeństwa

periNIWO + neoChT vs. neoChT + PLC (RCT CheckMate 77T)

W badaniu CheckMate 77T częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami: 97,4% w grupie periNIWO + neoChT oraz 97,8% w grupie neoChT + PLC (RR = 1,00; 95% CI: 0,97–1,02; różnica nieistotna statystycznie). Podobnie, częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 wynosiła odpowiednio 47,4% i 43,0% (RR = 1,10; 95% CI: 0,90–1,35; różnica nieistotna statystycznie).

Istotnie statystycznie większą częstość w grupie periNIWO + neoChT obserwowano natomiast w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (28,5% vs 20,0%; RR = 1,43; 95% CI: 1,02–1,98) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia (24,6% vs 10,9%; RR = 2,26; 95% CI: 1,46–3,49).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu wystąpiły u 0,9% pacjentów w grupie periNIWO + neoChT, podczas gdy w grupie neoChT + PLC nie odnotowano takich zdarzeń (RR = 5,04; 95% CI: 0,24–104,49; różnica nieistotna statystycznie).

periNIWO + neoChT vs. periPEMBRO + neoChT (porównanie pośrednie)

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

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla porównania terapii periNIWO + neoChT vs periDURW + neoChT.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji, czyli niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe NDRP

w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji vs pembrolizumab skojarzony z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane następnie w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające wyniósł 581 865 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] zł/QALY z RSS. Wartość bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności³, o którym mowa w ustawie o refundacji, [REDAKTOWANE]. Natomiast oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji vs chemioterapia neoadjuwantowa wyniósł 132 890 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] zł/QALY z RSS. [REDAKTOWANE]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTOWANE] za opakowanie 1 fiol. po 10 ml i [REDAKTOWANE] za opakowanie 1 fiol. po 4 ml względem porównania z komparatorem periPEMBRO+neoChT oraz [REDAKTOWANE] za opakowanie 1 fiol. po 10 ml i [REDAKTOWANE] za opakowanie 1 fiol. po 4 ml względem porównania z komparatorem neoChT. [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT (CheckMate 77T) dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Według analityków Agencji do głównych ograniczeń analizy ekonomicznej należą założenia dotyczące schematów chemioterapii oraz kosztów leczenia, które oparto na protokołach badań klinicznych [REDAKTOWANE], co może nie w pełni odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce. Istotnym ograniczeniem jest także brak długoterminowych danych oceniających skuteczność terapii periNIWO w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, a także fakt, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zostały zaczerpnięte z analizy klinicznej, przez co jej ograniczenia bezpośrednio przenoszą się na analizę ekonomiczną. Dodatkowo, ze względu na konieczność ekstrapolacji danych poza okres obserwacji dostępnych badań, rośnie niepewność oszacowań. Na poziom niepewności wpływa również sposób szacowania kosztów kolejnych linii leczenia i zużycia zasobów, [REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w horyzoncie 2-letnim. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, populacja docelowa leczona wnioskowaną technologią wyniesie [REDAKTOWANE] pacjentów w pierwszym jak i drugim roku refundacji.

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS oraz ze [REDAKTOWANE] w wariancie bez RSS w I roku refundacji oraz ze [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. Całkowite wydatki budżetu NFZ w wariancie prawdopodobnym w I roku analizy wiązać będą się [REDAKTOWANE] (z RSS) oraz wydatkami w wysokości 8 541 650 zł (bez RSS), z kolei w II roku [REDAKTOWANE] (z RSS) oraz 25 096 585 zł (bez RSS).

³ 244 821 zł

Zgodnie z oszacowaniami własnymi Agencji, uwzględniającymi RSS dla komparatorów, prognozowane wydatki inkrementalne płatnika publicznego [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Główne ograniczenia analizy stanowią brak spójności pomiędzy analizami – chemioterapia neoadjuwantowa nie została ujęta w strukturze rynku w analizie wpływu na budżet oraz niepewności związane z oszacowaniem populacji w scenariuszu nowym.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono negatywną rekomendację HAS 2024 dla wniosku o wcześniejszy dostęp do terapii, rekomendację negatywną SMC 2025 z powodu braku złożenia wniosku oraz negatywną rekomendację G-BA 2025/IQWiG 2025, w której podkreślono, że nie udowodniono dodatkowych korzyści dla wnioskowanej technologii w porównaniu z technologią opcjonalną (pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym oraz pembrolizumabem w monoterapii w późniejszym leczeniu adjuwantowym).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	- Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501, - Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod GTIN: 05909991220518
Kod ATC	L01FF01
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nivolumab 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 mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Nivolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowej, 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 nivolumabu (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.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1.9. Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia okołoperacyjnego z zastosowaniem pembrolizumabu albo nivolumabu w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie odpowiednio pembrolizumabu albo nivolumabu w monoterapii po zabiegu chirurgicznym: - rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); - nieobecność mutacji w genie EGFR i 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; 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 w przypadku leczenia nivolumabem; - przedoperacyjny stopień zaawansowania klinicznego: II, IIIA lub IIIB (N2) wg 8. wersji klasyfikacji TNM, pod warunkiem potwierdzenia możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego; - chorzy wcześniej nieleczeni systemowo i nie poddawani radioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca; - stwierdzenie możliwości przeprowadzenia doszczętnego leczenia chirurgicznego niedrobnokomórkowego raka płuca przez chirurga klatki piersiowej; - wiek powyżej 18 roku życia; - stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; - czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z ChPL; - czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; - nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; - nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych, z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa; - nieobecność przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu albo nivolumabu i chemioterapii określonych w ChPL; - wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 czerwca 2015. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 kwietnia 2020. Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu nivolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w ramach leczenia adjuwantowego do obrotu została wydana 16.05.2025 r.

Zarejestrowane wskazania do stosowania	RAK PRZĘŁYKU: OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej. RAK JELITA GRUBEGO: 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. RAK PRZĘŁYKU: 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 $\geq 1\%$. RAK NERKOWOKOMÓRKOWY: OPDIVO w skojarzeniu z kabozantinibem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów. MIEDZYBLONIAK OPŁUCNEJ: OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzyblonia opłucnej, u dorosłych pacjentów. CHŁONIAK HODGKINA: 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. autologous stem cell transplant, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną. NDRP: 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. NDRP: OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych. CZERNIAK: 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. RAK GŁOWY I SZYI: 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. CZERNIAK: OPDIVO w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych. RAK NERKOWOKOMÓRKOWY: OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY: OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego u dorosłych pacjentów. RAK UROTELIALNY: 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. RAK ŻOŁĄDKA: 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 żołądkowoprzełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. combined positive score, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5. RAK NERKOWOKOMÓRKOWY: OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem. RAK UROTELIALNY: OPDIVO w skojarzeniu z cisplatyną i gemcytabiną jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego lub z przerzutami raka urotelialnego u dorosłych pacjentów. RAK PRZĘŁYKU: 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 $\geq 1\%$. RAK UROTELIALNY: OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$, z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC. RAK PRZĘŁYKU: 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. NDRP (leczenie neoadjuwantowe): 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 $\geq 1\%$. NDRP (Leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe): 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>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi</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>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. <u>RAK PRZĘŁYKU</u>: OPDIVO w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadjuwantowej.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Up-date Reports, PSURs)

Źródło: ChPL Opdivo, Program Lekowy B.6

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>);
- Polska Grupa Raka Płuca (PGRP) (<https://polgrp.org.pl/>);
- Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>);
- National Cancer Institute (NCI)
- <https://www.tripdatabase.com>;
- bazę danych medycznych PubMed.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.12.2025 r. Odnaleziono jedno wytyczne krajowe (PTOK 2025) oraz pięć zagranicznych (ESMO 2025, NCI 2025, ASCO 2024 (aktualizacja względem 2021), NCCN 2025 ORAZ NICE 2024). Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z odnalezionych wytycznych klinicznych:

- **Leczenie neoadjuwantowe NDRP (pacjenci bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1):**

Według odnalezionych wytycznych w leczeniu neoadjuwantowym pacjentów z NDRP, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1, do opcji leczenia należą:

- chemioterapia przedoperacyjna (schematy zawierające 2 leki, w tym cisplatynę): cisplatyna, gemcytabina, docetaksel, winorelbina, etopozyd, pemetreksed, karboplatyna (PTOK 2025, NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024);
- chemioradioterapia (PTOK 2025, NCCN 2025, NICE 2024, ASCO 2024);
- chemioimmunoterapia (PTOK 2025, NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024):
 - niwolumab + chemioterapia dwulekowa oparta na platynie, z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia adjuwantowego po operacji; niwolumab oraz niwolumab w skojarzeniu z hialuronidazą-nvhy w postaci wstrzyknięć podskórnych mogą być substytutem niwolumabu dożylnego (NCCN 2025, NCI 2025);
 - pembrolizumab + chemioterapia dwulekowa oparta na cisplatynie, a następnie kontynuowany w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym (NCCN 2025);
 - durwalumab + dwulekowa chemioterapia oparta na platynie, a następnie kontynuowany w monoterapii durwalumabem jako leczenie adjuwantowe po operacji (NCCN 2025);

- **Leczenie okołoperacyjne NDRP**

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2025, NCCN 2025 oraz NCI 2025, u pacjentów z potencjalnie resekcyjnym NDRP w stopniu II–III, bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK, zaleca się rozważenie leczenia okołoperacyjnego z udziałem immunoterapii. Strategia ta obejmuje neoadjuwantową chemioimmunoterapię, następnie leczenie chirurgiczne oraz kontynuację immunoterapii w leczeniu adjuwantowym i wiąże się z poprawą EFS, OS oraz zwiększeniem odsetka całkowitych odpowiedzi patologicznych.

- **Leczenie adjuwantowe NDRP (pacjenci bez mutacji EGFR i rearanżacji ALK lub ROS1)**

Według odnalezionych wytycznych w leczeniu adjuwantowym pacjentów z NDRP, bez mutacji w genie EGFR oraz rearanżacji ALK lub ROS1, do opcji leczenia należą:

- chemioterapia pooperacyjna (schematy chemioterapii skojarzonej oparte na platynie): cisplatyna, pemetreksed, gemcytabina, docetaksel, winorelbina, karboplatyna, paklitaksel (PTOK 2025, NCCN 2025, NICE 2024, ESMO 2021, ASCO 2024);
- immunoterapia adjuwantowa (PTOK 2025, NCCN 2025, NCI 2025, ASCO 2024):
 - atezolizumab u pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową (NCCN 2025, ASCO 2021);
 - niwolumab u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantową terapię niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią; niwolumab oraz niwolumab z hialuronidazą-nvhy w postaci wstrzyknięć podskórnych mogą być substytutem niwolumabu dożylnego (NCCN 2025, NCI 2025);
 - pembrolizumab u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową (NCCN 2025);
 - durwalumab u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali neoadjuwantową terapię durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią (NCCN 2025).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	<u>Niedrobnokomórkowy rak płuca – leczenie w stopniach I–II oraz III (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 wnęki i śródpiersia (I, A). • U chorych na NDRP w stopniu zaawansowania I i częściowo II zalecaną metodą jest lobektomia wideotorakoskopowa (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 doszczętności 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–IIIA, którzy nie kwalifikują się do resekcji lub radioterapii stereotaktycznej należy stosować konwencjonalną radioterapię/radiochemioterapię 3D (II, A). • Nie ma wskazań do pooperacyjnej RT u chorych z cechą pN0, pN1 lub pN2 (I, A), z wyjątkiem chorych po niedoszczętniej 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 pemetreksed — 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 RT lub RCHT (II, A). • U chorych w stopniach zaawansowania od IB do IIIA z obecnością mutacji w eksonie 19. i 21. genu EGFR zaleca się pooperacyjne leczenie ozymertynibem przez 3 lata (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• 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 mięszu płucnego należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej ICHT lub leczenia okołoperacyjnego z udziałem przedoperacyjnej immunochemioterapii i pooperacyjnej immunoterapii (I, A). Niedrobnokomórkowy rak płuca — leczenie w stopniach IIIA (chorzy niekwalifikujący się do resekcji), IIIB oraz IIIC • Leczeniem z wyboru chorych na miejscowo zaawansowanego NDRP niekwalifikujących się do zabiegu operacyjnego jest radykalna RCHT lub — w przypadku przeciwwskazań do chemioterapii — wyłączna RT (w obu sytuacjach dawka 60–66 Gy, z objęciem guza pierwotnego oraz węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia po stronie guza) (I, A). • U chorych z nowotworem umiejscowionym w górnym otworze klatki piersiowej należy zastosować przedoperacyjną RCHT, a jeśli resekcja jest niemożliwa - wyłączną RCHT (III, A). • Postępowaniem z wyboru jest jednoczesna RT i CHT; sekwencyjne stosowanie tych metod jest dopuszczalne tylko w przypadku przeciwwskazań do ich równoczesnego stosowania (I, A). • Schematy CHT stosowane w ramach skojarzonej RCHT powinny zawierać pochodne platyny (I, A). • Nie ma uzasadnienia stosowanie CHT przed lub po zakończeniu RCHT (I, A). • U chorych z odpowiedzią lub stabilizacją po zakończeniu równoczesnej RCHT wskazana jest konsolidująca immunoterapia durwalumabem (I, A). <i>Jakość dowodów naukowych:</i> <i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i> <i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez doboru losowego)</i> <i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i> <i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub oparte na opiniach ekspertów</i> <i>Kategorie rekomendacji:</i> <i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej</i> <i>C — Wskazania określone indywidualnie</i>
ESMO 2025 (Europa)	<u>Leczenie resekcyjnego NSCLC w stadium II-III</u> Terapia systemowa • Optymalna sekwencja terapii systemowej (neoadjuwantowej, okołoperacyjnej lub adjuwantowej) powinna zostać określona przez zespół multidyscyplinarny przed podjęciem decyzji o leczeniu, w tym co najmniej poprzez badanie biomarkerów EGFR, ALK i PD-L1 [V, A]. • W przypadku choroby z dzikim typem EGFR i ALK: ○ Chemioterapia neoadjuwantowa lub okołoperacyjna w połączeniu z terapią immunologiczną – jest zalecana w przypadku resekcyjnego NSCLC w stadium II-III bez zmian EGFR lub ALK [I, A]: ▪ Neoadjuwantowa terapia niwolumabem — ChT [I, A]. ▪ Neoadjuwantowa terapia pembrolizumabem — ChT, a następnie adjuwantowa terapia pembrolizumabem [I, A]. ▪ Neoadjuwantowa terapia durwalumabem — ChT, a następnie adjuwantowa terapia durwalumabem [I, A]. ▪ Neoadjuwantowa terapia niwolumabem — ChT, a następnie adjuwantowa terapia niwolumabem [I, A]. ▪ Neoadjuwantowa terapia tizelizumabem — ChT, a następnie adjuwantowa terapia tizelizumabem [I, A]. ○ U pacjentów z resekcyjnym NSCLC w stadium II-III, bez mutacji EGFR i ALK, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii i terapii immunoimmunologicznej, zaleca się chemioterapię adjuwantową opartą na cisplatynie [I, A]. ▪ U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną (np. z powodu przeciwwskazań nerkowych, neurologicznych lub innych) [II, B], można zalecić schematy oparte na karboplatynie. ○ U pacjentów z resekcyjnym NSCLC w stadium II-IIIa (T ≥ 5 cm) z PD-L1 TC $\geq 1\%$ i bez zmian EGFR lub ALK zaleca się uzupełniającą terapię atezolizumabem przez 1 rok po chemioterapii opartej na cisplatynie [I, A]. ○ U pacjentów z resekcyjnym NSCLC w stadium II-IIIa (T ≥ 4 cm) bez zmian EGFR lub ALK, niezależnie od ekspresji PD-L1, zaleca się stosowanie pembrolizumabu jako leczenia uzupełniającego przez 1 rok [I, A]. • W przypadku choroby z mutacją EGFR: ○ W przypadku całkowitej resekcji NSCLC w stadium IB-IIIa z mutacją EGFR (delecja eksonu 19 lub L858R) zaleca się stosowanie terapii adjuwantowej ozymertynibem przez 3 lata (po odpowiedniej chemioterapii) [I, A]. ○ U pacjentów z chorobą w stadium II-III, którzy kwalifikują się do chemioterapii, zaleca się stosowanie chemioterapii adjuwantowej opartej na cisplatynie przed terapią celowaną [I, A]. U pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną, można zalecić schematy oparte na karboplatynie [II, B]. • W przypadku choroby z rearanzacją ALK:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ W przypadku całkowitej resekcji NSCLC z dodatnim wynikiem fuzji ALK w stadium II-IIIa (T ≥ 4 cm) zaleca się stosowanie uzupełniającej terapii alektynibem przez 2 lata [I, A]. ○ Można rozważyć chemioterapię adjuwantową przed terapią celowaną [II, C]. • U pacjentów z nowotworami górnej bruzdy (T3-4 N0-1) po konsultacji zespołu multidyscyplinarnego można zalecić neoadjuwantową radioterapię połączoną z chemioterapią, a następnie zabieg chirurgiczny [III, B]. <u>Poziom dowódów:</u> <i>I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</i> <i>II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań, w których wykazano nieheterogeniczność;</i> <i>III – prospektywne badania kohortowe;</i> <i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno kontrolne;</i> <i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i> <u>Stopnie rekomendacji:</u> <i>A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie;</i> <i>B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie;</i> <i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie;</i> <i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności i lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie;</i> <i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</i>
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 cało-wicie 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 cisplatyną zapewnia znaczną przewagę w zakresie przeżycia u pacjentów z re-sekcją 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 pacjen-tów 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> • Jeśli możliwa jest całkowita resekcja guza i węzłów chłonnych, tacy pacjenci mogą odnieść korzyści z zabiegu chirurgicznego, po którym następuje chemioterapia pooperacyjna.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Rola chemioterapii neoadjuwantowej u pacjentów z NDRP w stadium IIIA została szeroko przetestowana w badaniach klinicznych. Proponowane korzyści chemio-terapii 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 dodatnimi węzłami chłonnymi) NDRP. Terapia niwolumabem po-prawila 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 okołoperacyjnych 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 okołoperacyjnych 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 konsolidacyjna 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.
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 konsensem wielodyscyplinarnym; (3) przewiduje się, że śmiertelność okołoperacyjna (90 dni) będzie niska ($\leq 5\%$). (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 zaoferować terapię neoadjuwantową, z jednoczesną chemioradioterapią (jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). <u>Leczenie adjuwantowe:</u> • Pacjentom z NDRP stopnia III po resekcji, u których nie zastosowano neoadjuwantowej terapii systemowej, należy zaproponować chemioterapię adjuwantową opartą na platynie (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna). • Pacjentom z NDRP po resekcji 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). <u>Jakość dowodów:</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Wysoka – Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu.</i> <i>Umiarkowana – Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny.</i> <i>Niska – Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i> <i>Bardzo niska – Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</i> <u>Sila zalecenia:</u> <i>Silne – W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</i>
NCCN 2025 (USA)	<u>Okolooperacyjne leczenie systemowe NDRP</u> <u>Neoadjuwantowa terapia systemowa u pacjentów będących kandydatami do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego</u> Pacjenci z guzami ≥ 4 cm lub zajętymi węzłami chłonnymi: • Niwolumab i chemioterapia dwulekowa na bazie platyny z możliwością kontynuacji monoterapii niwolumabem jako leczenia uzupełniającego po operacji (dla pacjentów bez znanych mutacji EGFR lub przegrupowań ALK) (kategoria 1) ○ Opcje chemioterapii opartej na podwójnym schemacie platyny: ▪ karboplatyna/ paklitaksel (dowolna histologia), ▪ cisplatyna/ doketaksel (dowolna histologia), ▪ cisplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa), ▪ cisplatyna/ gemcytabina (płaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna/ gemcytabina (płaskonabłonkowa). • Pembrolizumab i chemioterapia dwulekowa na bazie cisplatyny, następnie kontynuowana w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (kategoria 1) ○ Opcje chemioterapii opartej na podwójnym schemacie platyny: ▪ cisplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa), ▪ cisplatyna/ gemcytabina (płaskonabłonkowa). • Durwalumab i dwulekowa chemioterapia na bazie platyny, 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: ▪ cisplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa), ▪ cisplatyna/ gemcytabina (płaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna/ gemcytabina (płaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna/ paklitaksel (płaskonabłonkowa). <u>Neoadjuwantowa terapia systemowa dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia inhibitorami punktów kontrolnych układu odpornościowego</u> Ukierunkowane opcje terapii: • Po ocenie chirurgicznej należy rozważyć ozymertynib +/- chemioterapię z możliwością zastosowania ozymertynibu jako terapii adjuwantowej po operacji, u pacjentów z NDRP w stadium II-IIIa (T2-T3, N2b; T4, N2) z dodatnim wynikiem delecję eksonu 19 genu EGFR lub mutację L858R Opcje terapii z użyciem ozymertynibu: ▪ cisplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa). Opcje chemioterapii: • Po ocenie chirurgicznej pacjenci w następujących stadiach choroby mogą zostać poddani ocenie pod kątem schematów chemioterapii neoadjuwantowej, jeśli nie kwalifikują się do immunoterapii lub terapii ukierunkowanej i prawdopodobnie otrzymają chemioterapię adjuwantową: ○ Stopień IB, IIA (jeśli występują cechy wysokiego ryzyka), ○ Stopień IIB, IIIA, IIIB (T2 – T3, N2b; T4, N2) Preferowany (niepłaskonabłonkowy) ▪ cisplatyna/ pemetreksed, Preferowany (płaskonabłonkowy) ▪ cisplatyna/ gemcytabina, ▪ cisplatyna/ doketaksel, Inne zalecane ▪ cisplatyna/ winorelbina,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	▪ cisplatyna/ etopozyd, Przydatne w pewnych okolicznościach – schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie ▪ karboplatyna/ paklitaksel, ▪ karboplatyna/ gemcytabina (płaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa). Wszystkie powyższe schematy leczenia obejmujące wyłącznie chemioterapię można stosować w ramach sekwencyjnej chemioterapii/ radioterapii. <u>Chemioterapia adjuwantowa</u> • Stadium IB, IIA (T2b, N0; T1, N1) chemioterapia adjuwantowa jest zalecana w przypadku cech wysokiego ryzyka, • Stadium IIB (T1, N2a; T2, N1; T3, N0), stadium IIIA (T1, N2b; T2 – T3, N2a; T3, N1; T4, N0-1), stadium IIIB (T2 – T3, N2b; T4, N2) zalecana jest chemioterapia adjuwantowa. Chemioterapia adjuwantowa może być rozważana niezależnie od wyników badań biomarkerów. Jeśli pacjent otrzymał chemioterapię w ramach terapii neoadjuwantowej, nie należy podawać mu chemioterapii adjuwantowej. Preferowany (niepłaskonabłonkowy) ▪ cisplatyna/ pemetreksed, Preferowany (płaskonabłonkowy) ▪ cisplatyna/ gemcytabina, ▪ cisplatyna/ doketaksel, Inne zalecane ▪ cisplatyna/ winorelbina, ▪ cisplatyna/ etopozyd, Przydatne w pewnych okolicznościach – schematy chemioterapii dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do terapii opartej na cisplatynie ▪ karboplatyna/ paklitaksel, ▪ karboplatyna/ gemcytabina (płaskonabłonkowa), ▪ karboplatyna/ pemetreksed (niepłaskonabłonkowa). Wszystkie powyższe schematy leczenia obejmujące wyłącznie chemioterapię można stosować w ramach sekwencyjnej chemioterapii/ radioterapii. <u>Inne uzupełniające leczenie systemowe</u> Opcje terapii celowanej dla pacjentów z resekcją raka płuca niedrobnokomórkowego • Alektynib (dla pacjentów z rakiem płuca niedrobnokomórkowego z guzami ≥ 4 cm lub z przerzutami do węzłów chłonnych w stadium IB-IIIa, IIIB [T2 – T3, N2b; T4, N2] i dodatkimi fuzjami genu ALK) (kategoria 1), • Ozymertynib (dla pacjentów z rakiem płuca niedrobnokomórkowego, u których stwierdzono delecję eksonu 19. EGFR lub mutację L858R). ▪ W przypadku pacjentów, z rakiem niedrobnokomórkowego w stadium IB-IIIa, IIIB (T2 – T3, N2b; T4, N2), którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię adjuwantową lub nie kwalifikują się do otrzymania chemioterapii opartej na platynie (kategoria 1), ▪ W przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię neoadjuwantową +/- ozymertynib. <u>Opcje inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego dla pacjentów z resekcją NDRP</u> • Atezolizumab (dla pacjentów z rakiem płuca niedrobnokomórkowego z guzami ≥ 4 cm lub przerzutami do węzłów chłonnych w stadium IB-IIIa, IIIB [T2- T3, N2b; T4, N2], którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową z rakiem płuca niedrobnokomórkowego PD-L1 $\geq 1\%$ i brak znanych mutacji EGFR lub fuzji genu ALK) (kategoria 1), • Pembrolizumab ▪ Do roku dla pacjentów z rakiem płuca niedrobnokomórkowego z guzami ≥ 4 cm lub przerzutami do węzłów chłonnych w stadium IB-IIIa, IIIB [T2- T3, N2b; T4, N2], którzy wcześniej otrzymali chemioterapię adjuwantową z rakiem płuca niedrobnokomórkowego PD-L1 $\geq 1\%$ i brak znanych mutacji EGFR lub fuzji genu ALK) (kategoria 1). Korzyści dla pacjentów z PD-L1 $\geq 1\%$ są niejasne. ▪ Do 39 tyg. u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię neoadjuwantową + pembrolizumab (kategoria 1). • Durwalumab (dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową + durwalumab i brak znanych mutacji EGFR lub fuzji genu ALK) (kategoria 1), • Niwolumab (dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową + niwolumab i brak znanych mutacji EGFR lub fuzji genu ALK) (kategoria 1). O ile nie wskazano inaczej, wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A. <u>Kategorie dowodów:</u> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2024 (Wielka Brytania)	<u>Leczenie NDRP</u> <u>Leczenie skojarzone niedrobnokomórkowego raka płuca</u> - Rozważyć chemioradioterapię u osób z NSCLC w stadium II lub III, które nie kwalifikują się do operacji lub odmawiają jej wykonania. Zrównoważyć potencjalne korzyści w zakresie przeżywalności z ryzykiem dodatkowej toksyczności. - Zapewnić, aby wszystkie osoby, dla których potencjalnie odpowiednie jest leczenie wielokierunkowe (operacja, radioterapia i chemioterapia w dowolnej kombinacji), zostały ocenione przez onkologa specjalizującego się w chorobach klatki piersiowej oraz chirurga klatki piersiowej. - Zaproponować chemioterapię pooperacyjną osobom z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i NSCLC w stadium T1a–4, N1–2, M0. - Rozważyć chemioterapię pooperacyjną u osób z dobrym stanem sprawności (WHO 0 lub 1) i NSCLC T2b–4, N0, M0 z guzami o średnicy większej niż 4 cm. - Zaproponować schemat chemioterapii skojarzonej oparty na cisplatynie jako chemioterapię uzupełniającą. - Osobom z NSCLC w stadium I–II, które kwalifikują się do operacji, nie należy proponować leczenia neoadjuwantowego poza badaniem klinicznym. - Nowotwory typu Pancoasta należy leczyć w taki sam sposób, jak inne typy NSCLC. Należy zaproponować terapię wielodyscyplinarną w zależności resekcji, stopnia zaawansowania nowotworu i stanu sprawności pacjenta. - W przypadku osób z operacyjnym NSCLC w stadium IIIA–N2, które mogą zostać poddane zabiegowi chirurgicznemu i są w stanie poddać się terapii wielodyscyplinarnej, należy rozważyć chemioradioterapię połączoną z zabiegiem chirurgicznym. - W przypadku osób z NSCLC w stadium IIIA–N2, które są poddawane chemioradioterapii i zabiegowi chirurgicznemu, należy zapewnić, aby zabieg chirurgiczny został zaplanowany na 3–5 tygodni po zakończeniu chemioradioterapii.

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*), CHT - chemioterapia, RCHT – radiochemioterapia, EGFR – receptor nabłonkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*), ICIs - inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *immune checkpoint inhibitors*), NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PD-L1 – ligand programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death-ligand 1*), TC – komórki guza (ang. *tumor cells*).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Pembrolizumab w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny przed zabiegiem chirurgicznym, a następnie pembrolizumab w monoterapii po zabiegu chirurgicznym	Uwzględniony spójnie w analizach klinicznej, ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet.	- refundowany w ramach PL B.6 - rekomendowany przez wytyczne kliniczne (NCCN 2025, NCI 2025) - pokrywające się populacje chorych - analogiczny schemat leczenia	Agencja uznaje komparator za właściwy i adekwatny do porównania z ocenianą technologią medyczną.
Chemioterapia neoadjuwantowa	Komparator został uwzględniony w analizach klinicznej i ekonomicznej jako „komparator o charakterze technicznym”, natomiast nie został uwzględniony w analizie wpływu na budżet.	- 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	Agencja wskazuje, że komparatory powinny być uwzględniane w sposób spójny pomiędzy wszystkimi analizami, w tym także w analizie wpływu na budżet.

W piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji wskazali, iż w przedmiotowej populacji pacjentów, możliwy do zastosowania jest również niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią stosowany w leczeniu neoadjuwantowym, który jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Agencja podkreśliła, że rozbieżności w schematach stosowania interwencji nie powinny wykluczać danej technologii z grona komparatorów, jeżeli może być ona stosowana w danym stanie klinicznym. Wnioskodawca wskazał, że nie stanowi on właściwego komparatora dla leczenia okołooperacyjnego, gdyż nie obejmuje fazy adjuwantowej i nie odzwierciedla pełnej strategii terapeutycznej objętej wnioskiem. Zdaniem analityków Agencji, wybór

komparatorów jest niepełny, ponieważ w praktyce oceny HTA dopuszczalne jest porównywanie technologii możliwych do zastosowania w części populacji lub w ograniczonym zakresie danego stanu klinicznego.

Ponadto Agencja zwróciła także uwagę na niespójność pomiędzy analizami: chemioterapia neoadjuwantowa została uwzględniona jako komparator w analizach klinicznej i ekonomicznej, natomiast nie została ujęta w strukturze rynku w analizie wpływu na budżet (BIA), ani w scenariuszu istniejącym, ani nowym. W odniesieniu do chemioterapii neoadjuwantowej wnioskodawca wyjaśnił, że została ona uwzględniona w analizach klinicznej i ekonomicznej wyłącznie jako „komparator o charakterze technicznym”, odzwierciedlający historyczny standard leczenia sprzed wprowadzenia i refundacji immunoterapii. Zdaniem wnioskodawcy, aktualnie, w populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia okołooperacyjnego, chemioterapia neoadjuwantowa nie stanowi realnie wybieranej opcji terapeutycznej, co potwierdzają zarówno praktyka kliniczna, jak i wyniki badania CheckMate 77T, wykazujące istotną przewagę immunoterapii okołooperacyjnej nad samą chemioterapią.

W ramach APD wnioskodawca uzasadnia uwzględnienie jako komparatora chemioterapii neoadjuwantowej, powołując się na szerokie rekomendacje wytycznych klinicznych. Z dokumentów tych wynika, że chemioterapia przedoperacyjna stanowi uznaną opcję leczenia u pacjentów z resekcyjnym NDRP, w szczególności w ramach leczenia multimodalnego, oraz była i pozostaje stosowana w praktyce klinicznej. Wnioskodawca wskazuje ponadto na aktualną praktykę kliniczną w Polsce, potwierdzoną opiniami ekspertów cytowanymi w AWA Opdivo 2024 i AWA Keytruda 2025, zgodnie z którymi chemioterapia neoadjuwantowa i okołooperacyjna jest realnie stosowana u istotnego odsetka pacjentów (szacowanego na 30–50%), a najczęściej wykorzystywane są schematy oparte na cisplatynie w skojarzeniu z lekami III generacji. W świetle przedstawionych przez samego wnioskodawcę danych z wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz AWA Agencji, potwierdzających rzeczywiste i istotne wykorzystanie chemioterapii neoadjuwantowej w praktyce klinicznej, twierdzenie, że interwencja ta nie powinna być uwzględniona w analizie wpływu na budżet, jest pozbawione metodologicznego uzasadnienia. Podsumowując, analitycy Agencji uznają, że zastosowane komparatory powinny być spójne pomiędzy poszczególnymi analizami.

Ponadto, w odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, związaną z toczącym się procesem refundacyjnym terapii z zastosowaniem durwalumabu, wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o porównanie z durwalumabem stosowanym neoadjuwantowo w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie adjuwantowo w monoterapii. Pomimo iż schemat periDURW nie został formalnie zdefiniowany jako komparator w analizach, wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o wyniki porównania w zakresie skuteczności, które zostały omówione w rozdz. 4.2.3 niniejszej AWA. Porównanie to zostało dokonane wyłącznie w ramach AKL i nie zostało uwzględnione w analizach ekonomicznej ani w analizie wpływu na budżet.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	Niwolumab (Opdivo) skojarzony z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie po resekcji w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, stosowany zgodnie z ChPL.	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Brak uwag.
Komparatory	- Pembrolizumab (Keytruda) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe - Chemioterapia neoadjuwantowa oparta na związkach platyny (komparator dodatkowy)	Inne komparatory.	Brak uwag.
Punkty końcowe	Skuteczność: - przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival, EFS), - przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) - całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. pathological complete response, pCR), - duża odpowiedź patomorfologiczna (ang. major pathological response, MPR), - przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej, - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR), - punkty końcowe związane z operacją, - punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. patient-reported outcome, PRO) Bezpieczeństwo: - zdarzenia niepożądane przedstawione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Brak uwag.
Typ badań	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie leczenia - prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub na-przeziennych - badania kliniczne bez randomizacji, - badania kliniczne jednoramienne, - badania dotyczące efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów), - przeglądy systematyczne	- prace przeglądowe i poglądowe, - opisy przypadków, opisy serii przypadków, - przeglądy niesystematyczne - raporty badań klinicznych, - abstrakty konferencyjne, - listy do redakcji, - doniesienia konferencyjne, - wersja edytorska artykułu.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak uwag.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie pierwotne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo okołooperacyjnego stosowania niwolumabu (CheckMate 77T).

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

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

Ponadto wnioskodawca w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnalazł 8 przeglądów systematycznych (Chen 2024, He 2024, Li 2025, Meng 2024, Patel 2025, Wang 2025, Wu 2024 i Zhang 2024) oraz 4 abstrakty konferencyjne (Awad 2024, He 2024a, Pulla 2024 i Moro-Sibolot 2025).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z zastosowaniem haseł dotyczących leku Opdivo we wnioskowanym wskazaniu. Analitycy Agencji nie odnaleźli innych badań poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
CheckMate 77T (Cascone 2024) <i>Źródło finansowania: Bristol-Myers Squibb</i>	Badanie RCT, podwójnie zaślepione, kontrolowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III Hipoteza: <i>superiority</i> Okres obserwacji: Pierwsza analiza pośrednia (data odcięcia danych: 26.07.2023) mediana czasu obserwacji: 25,4 mies. (zakres: 15,7-44,2) Przedłużony czas obserwacji (data odcięcia: 11.11.2024) mediana czasu obserwacji: 41 mies. (zakres: b.d.)	Grupa A: periNIWO (N=229) leczenie neoadjuwantowe - niwolumab 360 mg Q3W + chemioterapia Q3W (4 cykle), po 6 tygodniach od leczenia neoadjuwantowego operacja, następnie leczenie adjuwantowe – niwolumab 480 mg Q4W (1 rok) Grupa B: neoChT (N=232) leczenie neoadjuwantowe - chemioterapia Q3W + placebo Q3W (4 cykle), po 6 tygodniach od leczenia neoadjuwantowego operacja, następnie leczenie adjuwantowe – placebo Q4W (1 rok)	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 18 lat; • podejrzenie lub potwierdzony histologicznie NDRP w IIA (≥ 4 cm) do IIIB (T3N2) stadium zaawansowania (według 8 edycji TNM); • stan sprawności ECOG 0-1; • brak przerzutów do mózgu; • uznanie guza za kwalifikującego się do resekcji; • wyrażenie zgody na poddanie się standardowemu zabiegowi chirurgicznemu w celu całkowitej resekcji NDRP po terapii neoadjuwantowej; • zdolność do dostarczenia chirurgicznej lub biopsyjnej tkanki guza	Pierwszorzędowy: • przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS) Drugorzędowy: • całkowita odpowiedź patomorfologiczna (ang. <i>pathological complete response</i>, pCR); • duża odpowiedź pato-morfologiczna (ang. <i>major pathological response</i>, MPR); • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • bezpieczeństwo Eksploracyjne: • odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); • przeżycie wolne od zdarzeń zgodnie z typem odpowiedzi patomorfologicznej (EFS oceniane przez pCR/MPR); • punkty końcowe raportowane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome</i>, PRO); • jakość życia związana ze zdrowiem według kwestionariusza EQ-5D-3L VAS;

			do badań biomarkerów; • ujemny wynik testu ciążowego w surowicy lub moczu (minimalna czułość 25 IU/L lub równoważne jednostki HCG) w ciągu 24 godzin przed rozpoczęciem badanego leczenia; • pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu.	• czas do zgonu lub przerzutów odległych (ang. time to distant metastasis, TTDM); • ocena wykonalności operacji oraz odsetka powikłań okołoperacyjnych (w ciągu 90 dni od operacji); • ocena zmian funkcji fizycznych na podstawie PROMIS PF 8c; • ocena postrzegania przez pacjentów uciążliwości związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych przy wykorzystaniu GP5; • ocena właściwości pomiarowych NSCLC-SAQ; • ocena immunogenności niwolumabu; • przeżycie wolne od progresji choroby po kolejnej linii leczenia (ang. progression-free survival after next line of treatment, PFS2); • ocena farmakokinetyki; • ocena biomarkerów predykcyjnych, w tym między innymi biomarkerów w obrębie guza (np. ekspresja genów stanu zapalnego guza, mutacje kierujące, nacieki komórek odpornościowych itp.), a także na obwodzie (np. ctDNA, rozpuszczalne czynniki zapalne/immunosupresyjne, jako potencjalne biomarkery predykcyjne skuteczności)
--	--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1 AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocenę wiarygodności badań włączonych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Wszystkie włączone badania RCT charakteryzował niski poziom ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, które zostały zweryfikowane przez analityków Agencji zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego badań znajdują się w rozdziale 4.2.1.2 AKL wnioskodawcy.

Tabela 7. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu CheckMate 77T na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka
	CheckMate 77T
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólna jakość	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 5 AKL wnioskodawcy):

- Schematy leczenia różniły się między badaniami. W badaniu CheckMate 77T, czas od zakończenia leczenia neoadjuwantowego do operacji wynosił 6 tygodni, podczas gdy w KEYNOTE-671 operacja mogła być przeprowadzona w przedziale od 4 do 12 tygodni. Długość leczenia adjuwantowego różniła się pomiędzy badaniami: w CheckMate 77T podawano 13 cykli niwolumabu co 4 tygodnie przez 12 miesięcy, z kolei w KEYNOTE-671 — 13 cykli pembrolizumabu co 3 tygodnie przez około 9 miesięcy.
- W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki z pierwszej analizy pośredniej oraz dane z przedłużonego okresu obserwacji, opublikowane w Opdivo EPAR Assessment Report. Wyniki badania CheckMate 77T zaprezentowano dla całej populacji oraz tam, gdzie było to możliwe, dla podgrupy pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu. Należy zaznaczyć, że dane dla tej subpopulacji są ograniczone i nie obejmują wszystkich punktów końcowych, ponieważ subpopulacja pacjentów z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ nie była głównym przedmiotem badania CheckMate 77T.
- Kolejnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak danych dotyczących mediany przeżycia całkowitego we wnioskowanej populacji oraz niedojrzałość wyników w populacji ITT, co wynika z krótkiego czasu obserwacji. Autorzy głównej publikacji badania CheckMate 77T (Cascone 2024) zapowiedzieli jednak przeprowadzenie odrębnej analizy przeżycia całkowitego, która zostanie wykonana po osiągnięciu wcześniej określonej liczby zgonów oraz przy istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń.
- Z uwagi na nieodnalezienie danych dotyczących zdarzeń niepożądanych wyłącznie dla subpopulacji pacjentów wykazującej ekspresję PD-L1 $\geq 1\%$, analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dla całej populacji badania, niezależnie od ekspresji PD-L1. Niemniej jednak ocena bezpieczeństwa przeprowadzona w szerszej populacji stanowi wiarygodniejszą ocenę profilu bezpieczeństwa leku pod względem możliwości zidentyfikowania rzadkich działań niepożądanych. Bezpieczeństwo terapii oceniano w populacji as treated. Populację tą zdefiniowano jako: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę niwolumabu lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią.

Ograniczenia jakości badań według Analityków Agencji:

- Ograniczeniem badania CheckMate 77T jest fakt, że nie wszyscy pacjenci zakwalifikowani do leczenia okołoperacyjnego zostali ostatecznie poddani radykalnemu zabiegowi chirurgicznemu. Odsetek chorych, u których wykonano definitywną operację był zbliżony w obu ramionach badania (77,7% w grupie niwolumabu oraz 76,7% w grupie chemioterapii), co oznacza, że około jedna czwarta pacjentów nie przeszła planowanego leczenia chirurgicznego. Dodatkowo jedynie część pacjentów otrzymała leczenie pooperacyjne. Terapię adjuwantową zastosowano u 62,0% chorych w ramieniu niwolumabu oraz u 65,5% w ramieniu chemioterapii. Jest to istotne ograniczenie, ponieważ skuteczność strategii okołoperacyjnej opiera się na założeniu, że pacjent zostanie zoperowany, a brak operacji może wpływać zarówno na ocenę przeżycia wolnego od zdarzeń, jak i na możliwość pełnej interpretacji korzyści z leczenia immunoterapią. Dane z innych badań⁴ wskazują, że rezygnacja z operacji nie zawsze wynika z progresji choroby, lecz często jest konsekwencją toksyczności leczenia indukcyjnego, pogorszenia stanu ogólnego chorego lub uznania guza za nieresekcyjny po leczeniu przedoperacyjnym. Brak wykonania operacji u części chorych ogranicza możliwość uogólnienia wyników badania na całą populację pacjentów z NDRP i wskazuje na potrzebę ostrożnej interpretacji korzyści płynących z okołoperacyjnej immunoterapii.
- Niewielka część pacjentów ukończyła pełny, zaplanowany rok leczenia adjuwantowego. Spośród 229 pacjentów w ramieniu niwolumabu oraz 232 pacjentów w ramieniu chemioterapii, którzy rozpoczęli leczenie w badaniu, pełny rok terapii ukończyło odpowiednio jedynie 37,1% i 39,7% chorych. Dodatkowo, w momencie analizy jedynie po 8 pacjentów w każdej grupie (około 3,5%) kontynuowało leczenie, co oznacza, że znaczna większość uczestników nie zrealizowała zaplanowanego rocznego schematu terapii. Niewielki odsetek pacjentów, którzy ukończyli pełne 12 miesięcy leczenia, ogranicza możliwość jednoznacznej oceny rzeczywistej wartości klinicznej schematu stosowanego w badaniu CheckMate 77T. Wg raportu EMA⁵ tak

⁴ Houda, I., Dickhoff, C., Uyl-de Groot, C. A., Damhuis, R. A. M., Reguart, N., Provencio, M., Levy, A., Dziadziuszko, R., Pompili, C., Di Maio, M., Thomas, M., Brunelli, A., Popat, S., Senan, S., & Bahce, I. (2024). Challenges and controversies in resectable non-small cell lung cancer: a clinician's perspective. *The Lancet regional health. Europe*, 38, 100841. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100841>

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0140-epar-assessment-report-variation_en.pdf [data dostępu: 22.01.2025]

niski odsetek ukończenia terapii rodzi wątpliwości co do wykonalności (feasibility) zaproponowanego schematu leczenia w praktyce klinicznej.

- Rozbieżność pomiędzy schematami chemioterapii stosowanymi w praktyce klinicznej a tymi zastosowanymi w badaniu. Ankietowana przez AOTMiT ekspertka kliniczna, dr n. med. Joanna Streb, wskazała, że w leczeniu okołoperacyjnym raka płuca w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej najczęściej stosowane są określone leki cytotoksyczne, takie jak cisplatyna, pemetreksed, gemcytabina, paklitaksel czy winorelbina. Tymczasem w badaniu CheckMate 77T pacjenci w okresie neoadjuwantowym otrzymywali leczenie obejmujące niwolumab lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnej platyny (karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed), podawaną co 3 tygodnie przez cztery cykle. Ponadto zgodnie z wytycznymi klinicznymi stosowane są również schematy uwzględniające: gemcytabinę, winorelbina i etopozyd, które nie zostały uwzględnione w badaniu. Istnieje zatem ryzyko, że wyniki badania nie w pełni odzwierciedlają efekty leczenia uzyskiwane w praktyce, a obserwowane korzyści i toksyczność terapii okołoperacyjnej mogą różnić się w zależności od zastosowanego schematu chemioterapii.
- W badaniu CheckMate 77T uczestniczyła ograniczona liczba pacjentów w wieku powyżej 75 lat (6,7% całkowitej populacji badana). Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów powyżej 85. roku życia, a dane dotyczące pacjentów w wieku od 75 do 84 lat były ograniczone.
- Zgodnie ze stanowiskiem EMA, przedstawionym w raporcie oceniającym badanie CheckMate 77T, ograniczeniem badania jest brak możliwości rozdzielenia wpływu leczenia neoadjuwantowego od wpływu leczenia adjuwantowego. Zastosowany schemat terapeutyczny nie pozwala jednoznacznie określić, czy obserwowane korzyści kliniczne w ramieniu niwolumabu wynikają przede wszystkim z zastosowania immunoterapii przed operacją, po operacji, czy też z konieczności łącznego zastosowania obu tych etapów leczenia. W konsekwencji nie można ocenić, czy podobne wyniki kliniczne mogłyby zostać osiągnięte przy zastosowaniu niwolumabu wyłącznie w jednej z faz leczenia, potencjalnie ograniczając ekspozycję pacjentów na niepotrzebną toksyczność.
- Jak wskazuje EMA w raporcie oceniającym badanie CheckMate 77T, mimo że dojrzałość danych dotyczących całkowitego przeżycia (OS) była wystarczająca, aby wykluczyć negatywny wpływ leczenia na przeżycie, długoterminowe wyniki w zakresie OS pozostają kluczowe dla pełnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów leczonych z intencją radykalną. Z tego względu skuteczność niwolumabu nie została jeszcze w pełni scharakteryzowana, a ostateczne wyniki analizy OS mają zostać dostarczone do EMA do drugiego kwartału 2027 roku – *„Despite a maturity of OS data sufficient to rule out a detrimental effect, long term outcomes in terms of OS are deemed key to the benefit risk in the context of patients who are receiving treatment with a curative intent. Thus, in order to further characterise the efficacy of nivolumab in the approved indication, results from the final OS analysis will be submitted by Q2 2027”*.
- W populacji badania CheckMate 77T ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych była zróżnicowana i obejmowała następujące podgrupy pacjentów:
 - PD-L1 <1% – 186 pacjentów,
 - PD-L1 ≥1% – 256 pacjentów,
 - PD-L1 1–49% – 159 pacjentów,
 - PD-L1 ≥50% – 97 pacjentów.

Zatem w badaniu uwzględniono zarówno pacjentów z niską lub brakiem ekspresji PD-L1 (<1%), jak i pacjentów z ekspresją PD-L1 ≥1%, w tym z wysoką ekspresją (≥50%). Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego, jednym z kryteriów kwalifikacji do leczenia niwolumabem jest: „*odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych ≥1%, potwierdzony na podstawie zwalidowanego testu wykonywanego w laboratorium posiadającym aktualny certyfikat programu kontroli jakości dla danego testu*”. Oznacza to, że wyniki badania CheckMate 77T nie odnoszą się w pełni do populacji objętej wnioskowanym programem lekowym, ponieważ obejmowały również 186 pacjentów z ekspresją PD-L1 <1%.

- W badaniu CheckMate 77T struktura populacji pod względem histologii nowotworu była następująca: rak płaskonabłonkowy – 234 pacjentów, rak niepłaskonabłonkowy – 227 pacjentów. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym mogą być kwalifikowani do programu bez konieczności potwierdzania statusu mutacji EGFR i rearanżacji ALK/ROS1, z kolei pacjenci z rakiem niepłaskonabłonkowym mogą być kwalifikowani wyłącznie po potwierdzeniu braku mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK i ROS1 – *„(...) (1) rozpoznanie histologiczne niedrobnokomórkowego raka płuca (wszystkie typy); (2) nieobecność mutacji w genie EGFR i 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; (...). W badaniu CheckMate 77T wszyscy pacjenci, niezależnie od typu histologicznego, musieli spełniać kryterium braku mutacji w genie EGFR oraz braku znanych translokacji w genie ALK. W ChPL Opdivo w punkcie „Środki ostrożności specyficzne dla choroby” odnośnie leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego niedrobnokomórkowego raka płuca wskazano: „Pacjenci (...), u których stwierdzono mutacje w genie EGFR lub translokacje w genie ALK, lub z przerzutami do mózgu, byli wykluczeni z głównego badania klinicznego dotyczącego leczenia neoadjuwantowego i adjuwantowego NDRP. (...) Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta”. Zatem brakuje danych klinicznych dla części pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego, tj. chorych z rakiem płaskonabłonkowym, u których nie potwierdzono statusu EGFR i ALK, ponieważ populacja badania CheckMate 77T jest molekularnie węższa niż populacja kwalifikowana do uzgodnionego programu lekowego, gdyż obejmowała wyłącznie pacjentów bez mutacji EGFR i bez rearanżacji ALK niezależnie od typu histologicznego.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy wyników przedstawione przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AKL wnioskodawcy):

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie periNIVO z periPEM w populacji wnioskowanej. W celu przeprowadzenia porównania skuteczności periNIVO z periPEM wśród pacjentów z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania IIA–IIIB (wg 8. edycji klasyfikacji TNM), z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, wykorzystano [REDAKTOWANE]
- Kolejnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak wyników badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak badań efektywności praktycznej może wynikać z faktu, że niwolumab we wnioskowanym wskazaniu został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) 15 maja 2025 roku. Warto jednak zaznaczyć, że w trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano badania wtórne, w których pozytywnie oceniono skuteczność niwolumabu w leczeniu okołooperacyjnym.
- Do przeglądu systematycznego włączono 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące leczenia okołooperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca. Pierwsze z nich to badanie CheckMate 77T, oceniające skuteczność leczenia neoadjuwantowego niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie leczenia adjuwantowego w monoterapii niwolumabem (periNIVO) w porównaniu z samą chemioterapią neoadjuwantową (neoCT). Drugie to badanie KEYNOTE-671, porównujące leczenie okołooperacyjne pembrolizumabem (periPEM) z chemioterapią neoadjuwantową (neoCT). (...)
- Do analizy klinicznej włączono osiem przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo schematu niwolumabu skojarzonego z chemioterapią, a następnie stosowanego w monoterapii (periNIVO) u pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Jako ograniczenie tych analiz należy wskazać fakt, że jakość badań wtórnych oceniono jako umiarkowaną według skali AMSTAR.

Ograniczenia syntezy wyników według Analityków Agencji

- Nie odnaleziono badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. real-World data).
- W badaniu brak jest bezpośredniego porównania z niwolumabem stosowanym w leczeniu neoadjuwantowym w skojarzeniu z chemioterapią, który jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Szczegółowa analiza tego ograniczenia została przedstawiona w rozdziale 3.3. niniejszej AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach analizy skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki:

- badania CheckMate 77T, w którym porównano skuteczność neoadjuwantowej terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie, po resekcji, terapii adjuwantowej niwolumabem (periNIWO + neoChT), z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny w skojarzeniu z placebo⁶, a po resekcji, z brakiem dalszego leczenia (neoChT + PLC). Wyniki skuteczności przedstawiono dla pacjentów ogółem (populacja ITT) i jeśli to było możliwe dla pacjentów z populacji ITT wykazujących ekspresję PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$ (populacja wnioskowana);

periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC (badanie CheckMate 77T)

EFS – przeżycie wolne od zdarzeń

W pierwszej analizie okresowej w populacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wykazano istotnie statystyczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w grupie periNIWO + neoChT w porównaniu z grupą neoChT + PLC (HR = 0,52; 95% CI: 0,35–0,78). Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w grupie periNIWO + neoChT nie została osiągnięta, natomiast w grupie neoChT + PLC wyniosła 15,8 miesiąca (95% CI: 9,3–35,1).

Przy wydłużonym czasie obserwacji utrzymywała się istotna statystycznie korzyść na rzecz periNIWO + neoChT w porównaniu z neoChT + PLC, ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia o 47% (HR = 0,53; 95% CI: 0,36–0,76).

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, EFS w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych (Cascone 2024, Opdivo EPAR Assessment Report)*

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

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

W pierwszej analizie okresowej w populacji ITT wykazano istotnie statystyczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia w grupie periNIWO + neoChT w porównaniu z grupą neoChT + PLC (HR = 0,58; 97,36% CI: 0,42–0,81). Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w grupie periNIWO + neoChT nie została osiągnięta, natomiast w grupie neoChT + PLC wyniosła 18,4 miesiąca (95% CI: 13,6–28,1).

Przy wydłużonym czasie obserwacji utrzymywała się istotna statystycznie korzyść na rzecz periNIWO + neoChT w porównaniu z neoChT + PLC, ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzenia o 39% (HR = 0,61; 95% CI: 0,46–0,80). Mediana czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) w grupie periNIWO + neoChT wyniosła 46 miesięcy (95% CI: 18,9–NR), a w grupie neoChT + PLC wyniosła 19 miesięcy (95% CI: 13,6–28,2).

⁶ Komentarz analityków Agencji: pacjentom z grupy kontrolnej w trakcie terapii adjuwantowej podawano placebo, które stanowiło roztwór soli fizjologicznej lub dekstrozę.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, EFS w populacji ITT z NDRP (Cascone 2024, Opdivo EPAR Assessment Report)

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

OS – przeżycie całkowite

W przedłużonym czasie obserwacji w populacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ wykazano istotnie statystyczną redukcję ryzyka zgonu o 39% w grupie periNIWO + neoChT w porównaniu z neoChT + PLC (HR = 0,61; 95% CI: 0,39-0,97).

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, OS w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych (Opdivo EPAR Assessment Report)

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

W przedłużonym czasie obserwacji w populacji ITT nie wykazano istotnej statystycznie różnic pomiędzy grupami (periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC).

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, OS w populacji ITT z NDRP (Opdivo EPAR Assessment Report)

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

pCR – całkowita odpowiedź patomorfologiczna

W populacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w grupie periNIWO + neoChT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoChT + PLC (MD = 30,5; 95% CI: 21,2-39,4). Częstość wystąpienia pCR w grupie periNIWO + neoChT wynosiła 35,2% (95% CI: 26,9-44,1), a w grupie neoChT + PLC wyniosła 4,7% (95% CI: 1,7-9,9) (OR = 11,02; 95% CI: 4,50-27,02)

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, pCR w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych

Parametr	periNIWO + neoChT (N=128)	neoChT + PLC (N=128)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	25,4 (15,7-44,2)	
Liczba pacjentów z pCR	45	6
pCR (95% CI), %	35,2 (26,9; 44,1)	4,7 (1,7; 9,9)
MD (95% CI)	30,5 (21,2; 39,4)	
OR (95%CI)	11,02 (4,50; 27,02)	

W populacji ITT w grupie periNIWO + neoChT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną (pCR) w porównaniu do grupy neoChT + PLC (MD = 20,5; 95% CI: 14,3-26,6). Częstość wystąpienia pCR w grupie periNIWO + neoChT wynosiła 25,3% (95% CI: 19,8-31,5), a w grupie neoChT + PLC wyniosła 4,7% (95% CI: 2,4-8,3) (OR = 6,64; 95% CI: 3,40-12,97).

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, pCR w populacji ITT z NDRP

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

MPR – duża odpowiedź patomorfologiczna

W populacji chorych z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ w grupie periNIWO + neoChT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) w porównaniu do grupy neoChT + PLC (MD = 32,0; 95% CI: 21,2-41,9). Częstość wystąpienia MPR w grupie periNIWO + neoChT wynosiła 45,3% (95% CI: 36,5-54,3), a w grupie neoChT + PLC wyniosła 13,3% (95% CI: 7,9-20,4) (OR = 5,41; 95% CI: 2,92-10,04).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, MPR w populacji pacjentów z NDRP z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$ na komórkach nowotworowych

Parametr	periNIWO + neoChT (N=128)	neoChT + PLC (N=128)
Mediana obserwacji (zakres), m-ce	25,4 (15,7-44,2)	
Liczba pacjentów z MPR	58	17
MPR (95% CI), %	45,3 (36,5; 54,3)	13,3 (7,9; 20,4)
MD (95% CI)	32,0 (21,2; 41,9)	
OR (95%CI)	5,41 (2,92; 10,04)	

W populacji ITT w grupie periNIWO + neoChT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z dużą odpowiedzią patomorfologiczną (MPR) w porównaniu do grupy neoChT + PLC (MD = 23,2; 95% CI: 15,8-30,6). Częstość wystąpienia MPR w grupie periNIWO + neoChT wynosiła 35,4% (95% CI: 29,2-41,9), a w grupie neoChT + PLC wyniosła 12,1% (95% CI: 8,2-17,0) (OR = 4,01; 95% CI: 2,48-6,49).

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, MPR w populacji ITT z NDRP

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

EFS w zależności od odpowiedzi patomorfologicznej

W populacji ITT w grupie periNIWO + neoChT obecność pCR powodowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia o 80% (HR = 0,20; 95% CI: 0,08-0,50) w porównaniu do pacjentów z tej samej grupy nie wykazujących pCR. Z kolei w grupie neoChT + PLC ryzyko wystąpienia zdarzenia było niższe o 59% (HR = 0,41; 95% CI: 0,13-1,3) w grupie pacjentów z pCR w porównaniu do pacjentów bez pCR.

W populacji ITT w grupie periNIWO + neoChT obecność MPR powodowała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzenia o 75% (HR = 0,25; 95% CI: 0,12-0,50) w porównaniu do pacjentów z tej samej grupy nie wykazujących pCR. Z kolei w grupie neoChT + PLC ryzyko wystąpienia zdarzenia było niższe o 48% (HR = 0,52; 95% CI: 0,26-1,05) w grupie pacjentów z MPR w porównaniu do pacjentów bez MPR.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, EFS w zależności od odpowiedzi patomorfologicznej w populacji ITT z NDRP

Parametr	perNIWO + neoChT (N=229)	neoChT + PLC (N=232)
EFS w zależności od pCR		
Pacjenci z pCR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95% CI)	0,32 (0,08; 1,35)	
Pacjenci bez pCR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95% CI)	0,73 (0,49; 1,09)	
Pacjenci w grupie niwolumabu z pCR vs. bez pCR: HR (95% CI)	0,20 (0,08; 0,50)	
Pacjenci z grupy placebo z pCR vs. bez pCR: HR (95% CI)	0,41 (0,13; 1,30)	
EFS w zależności od MPR		
Pacjenci z MPR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95% CI)	0,40 (0,16; 1,00)	
Pacjenci bez MPR w grupie niwolumabu vs. w grupie placebo: HR (95% CI)	0,80 (0,52; 1,24)	
Pacjenci w grupie niwolumabu z MPR vs. bez MPR: HR (95% CI)	0,25 (0,12; 0,50)	
Pacjenci z grupy placebo z MPR vs. bez MPR: HR (95% CI)	0,52 (0,26; 1,05)	

Obiektywna odpowiedź na leczenie (eksploracyjny punkt końcowy)

W populacji ITT w grupie periNIWO + neoChT obserwowano istotnie statystycznie lepszy odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu do neoChT + PLC (odpowiednio: ORR = 58,1% (95% CI: 51,4-64,5) vs. ORR = 42,7% (95% CI: 36,2-49,3); OR = 1,90; 95% CI: 1,30-2,76).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, obiektywna odpowiedź na leczenie* w populacji ITT z NDRP

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

PRO – punkty końcowe raportowane przez pacjentów (eksploracyjny punkt końcowy)

W populacji ITT wykazano istotnie statystyczne zmniejszenie ryzyka ostatecznego pogorszenia w grupie periNIWO + neoChT w porównaniu z grupą neoChT + PLC dla kwestionariuszy:

- NSCLC-SAQ – HR = 0,66 (95% CI: 0,45-0,98),
- FACT-L – HR = 0,69 (95% CI: 0,49-0,97),
- EQ-5D-3L VAS – HR = 0,67 (95% CI: 0,47-0,96).

Dla kwestionariusza EQ-5D-3L Utility Index wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR = 0,82; 95% CI: 0,60–1,12).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC, TTDD w populacji ITT z NDRP

Parametr	periNIWO + neoChT (N=229)	neoChT + PLC (N=232)
NSCLC-SAQ		
Mediana TTDD* (95% CI), mies.	40,0 (33,6; NR)	31,1 (25,0; NR)
HR (95% CI)	0,66 (0,45; 0,98)	
FACT-L		

[illegible]

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

periNIWO + neoChT vs. neoChT + PLC (RCT CheckMate 77T)

W badaniu CheckMate 77T częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami: 97,4% w grupie periNIWO + neoChT oraz 97,8% w grupie neoChT + PLC (RR = 1,00; 95% CI: 0,97–1,02; różnica nieistotna statystycznie). Podobnie, częstość jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 wynosiła odpowiednio 47,4% i 43,0% (RR = 1,10; 95% CI: 0,90–1,35; różnica nieistotna statystycznie).

Istotnie statystycznie większą częstość w grupie periNIWO + neoChT obserwowano natomiast w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 (28,5% vs 20,0%; RR = 1,43; 95% CI: 1,02–1,98) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia (24,6% vs 10,9%; RR = 2,26; 95% CI: 1,46–3,49).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do zgonu wystąpiły u 0,9% pacjentów w grupie periNIWO + neoChT, podczas gdy w grupie neoChT + PLC nie odnotowano takich zdarzeń (RR = 5,04; 95% CI: 0,24–104,49; różnica nieistotna statystycznie).

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa ogółem – periNIWO + neoChT vs neoChT + PLC (CheckMate 77T)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	periNIWO + neoChT	neoChT + PLC	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)			
CheckMate 77T (Cascone 2024)	Jakiegokolwiek AEs	222/228 (97,4%)	225/230 (97,8%)	1,00 (0,97; 1,02)	-	-
	Jakiegokolwiek AEs stopnia ≥ 3	108/228 (47,4%)	99/230 (43,0%)	1,10 (0,90; 1,35)	-	-
	Jakiegokolwiek ciężkie AEs stopnia ≥ 3	65/228 (28,5%)	46/230 (20,0%)	1,43 (1,02; 1,98)	0,09 (0,01; 0,16)	11,75 NNT (6,13; 144,01) NNT
	AEs związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	56/228 (24,6%)	25/230 (10,9%)	2,26 (1,46; 3,49)	0,14 (0,07; 0,21)	7,30 NNT (4,86; 14,69) NNT
	AEs związane z leczeniem prowadzące do zgonu	2/228 (0,9%)	0/230 (0,0%)	5,04 (0,24; 104,49)	-	-

periNIWO + neoChT vs. periPEMBRO + neoChT (porównanie pośrednie)

Porównanie pośrednie wykazało, że leczenie okołoperacyjnie niwolumabem nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia okołoperacyjnego pembrolizumabem w zakresie analizowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Tabela 23. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa periNIWO + neoChT z periPEMBRO + neoChT

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

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o porównanie z durwalumabem stosowanym neoadjuwantowo w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie adjuwantowo w monoterapii. Porównanie zostało dokonane wyłącznie w ramach AKL i nie zostało uwzględnione w analizach ekonomicznej ani w analizie wpływu na budżet.

W celu porównania terapii periNIWO + neoChT vs. periDURW + neoChT Pod uwagę brano wyłącznie wyniki dla podgrupy pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosiła $\geq 1\%$.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Nie przeprowadzono analizy bezpieczeństwa dla porównania terapii periNIWO + neoChT vs periDURW + neoChT.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis).

Porównywane interwencje

Terapię periNIWO+neoChT porównano z pembrolizumabem skojarzonym z chemioterapią dwulekową na bazie cisplatyny jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane następnie w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające po zabiegu chirurgicznym (periPEMBRO+neoChT) oraz chemioterapią neoadjuwantową (neoChT).

Populacja docelowa

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią pacjenci z nowo rozpoznanym, histopatologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu zaawansowania II (guz ≥ 4 cm), IIIA lub IIIB (z zajęciem węzłów N2), zgodnie z ósmą edycją klasyfikacji AJCC. U wszystkich pacjentów nowotwór był uznany za resekcyjny, a poziom ekspresji PD-L1 wynosił $\geq 1\%$.

Perspektywa

Płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) tożsama z perspektywą wspólną.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 35-letni horyzont czasowy, utożsamiany z dożywotnim. W modelu przyjęto, że horyzont dożywotni kończy się w momencie, gdy przy życiu pozostaje mniej niż 1% pacjentów. Próg ten został osiągnięty po około 35,23 roku trwania symulacji. W analizie podstawowej horyzont czasowy został więc zaokrąglony do pełnych 35 lat. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 21 dni (tj. 3 tygodnie) oraz zaimplementowano korektę połowy cyklu.

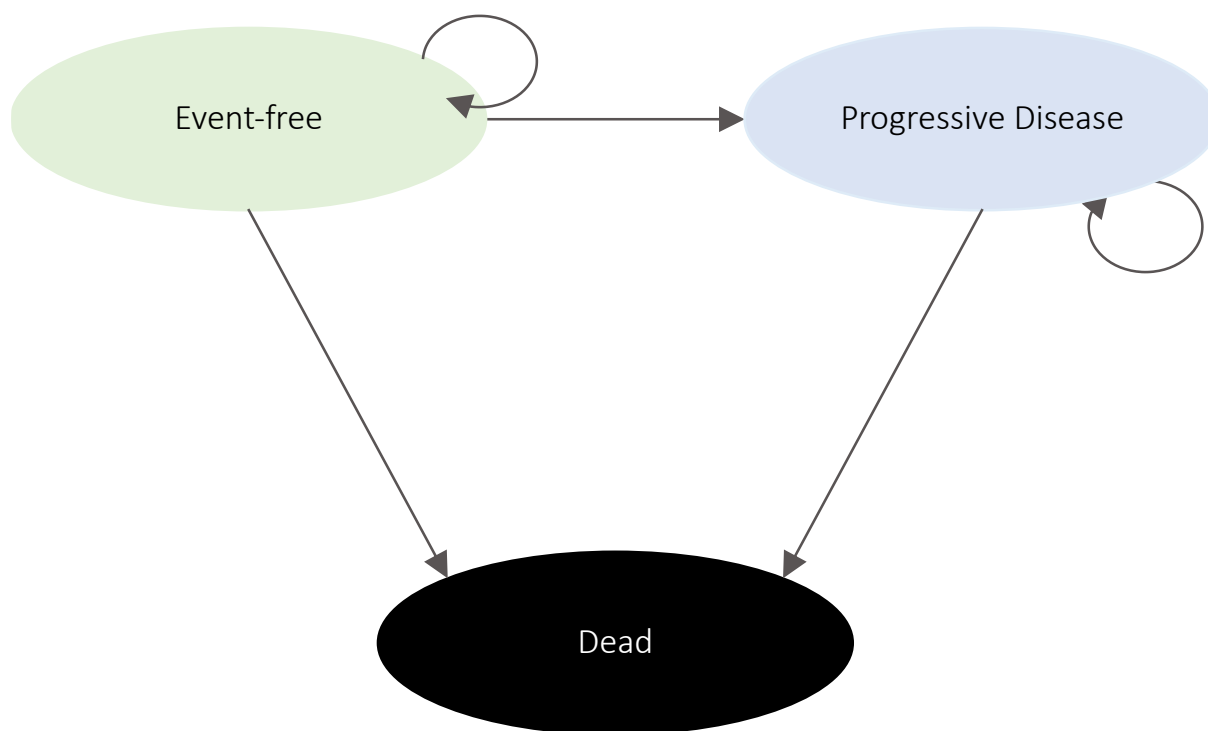
Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano trzystanowy, kohortowy model Markowa zaimplementowany w programie Microsoft Excel. Model obejmuje stany: brak progresji choroby (EF), progresję choroby (PD) oraz zgon, przy czym wszyscy pacjenci rozpoczynają analizę w stanie EF. Przejścia pomiędzy stanami zostały oszacowane głównie na podstawie wyników badania klinicznego CheckMate-77T, a w przypadku przejścia ze stanu PD do zgonu wykorzystano dane łączone z badań CheckMate-77T i CheckMate-816. Szczegóły przedstawiono na rycinie poniżej.

Stan EF zdefiniowano zgodnie z punktem końcowym EFS, liczonym od momentu randomizacji. Z poszczególnymi stanami zdrowia powiązano koszty oraz wartości użyteczności, z możliwością ich modyfikacji w zależności od stosowanego leczenia i wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Model uwzględnia leczenie po progresji choroby, w tym leczenie progresji miejscowej/lokoregionalnej oraz maksymalnie dwie linie leczenia choroby przerzutowej. Długość cyklu modelu wynosi 21 dni. Odstępstwem jest leczenie adjuwantowe niwolumabem, dla którego koszty zostały odpowiednio rozłożone w modelu w celu odzwierciedlenia podań co 4 tygodnie.

W większości wyników zastosowano korektę połowy cyklu, z wyjątkiem kosztów nabycia i podania leków, które są ponoszone na początku cyklu.



Rysunek 1. Charakterystyka modelu ekonomicznego [AE wnioskodawcy]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Parametry określające charakterystykę populacji (średnia masa ciała, średni wiek, proporcja mężczyzn) uzyskano z badania CheckMate 77T tj. randomizowanego, kontrolowanego, podwójnie zaślepiętego badania klinicznego III fazy, w którym porównano skuteczność neoadjuwantowej terapii niwolumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie, po resekcji, terapii adjuwantowej niwolumabem (periNIWO+neoChT), z neoadjuwantową chemioterapią opartą na związkach platyny (neoChT). Badanie CheckMate-77T było źródłem najważniejszych parametrów klinicznych modelu, na podstawie których oszacowano prawdopodobieństwa przejść ze stanu bez zdarzeń (EFS). W celu estymacji przejścia ze stanu progresji do zgonu wykorzystano dodatkowo dane z badania CheckMate-816. Ekstrapolacji dokonano z zastosowaniem kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. W analizie wykorzystano również dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3.–4., które występowały z częstością co najmniej 5% w którymkolwiek z ramion w badaniach CheckMate-77T (periNIWO+neoChT) i KEYNOTE-671 (periPEMBRO+neoChT). Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2023 r.).

Uwzględnione koszty

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, zarządzenia i uchwały NFZ oraz komunikaty DGL, wedle których oszacowano koszty leków. Z uwagi na fakt, że wnioskowane leczenie okołoperacyjne niwolumabem miało być dołączone do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty leczenia w kolejnych liniach oraz koszty zużycia zasobów oszacowano biorąc pod uwagę

Uwzględnione koszty:

- koszty porównywanych interwencji,
- koszty podania leków,
- koszty operacji,
- koszty monitorowania leczenia,

- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Wykonano przegląd użyteczności. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności wnioskodawca nie odnalazł żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia tj. dotyczących dorosłych chorych z resekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca w IIA-IIIIB (według 8. edycji klasyfikacji TNM) stopniu zaawansowania, z ekspresją PD-L1 $\geq 1\%$, bez mutacji genu EGFR lub znanej translokacji ALK. Ostatecznie do modelu zaimplementowano wartość użyteczności na podstawie wyników badania CheckMate 77T, w którym oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L. Uzyskane wyniki stanowiły podstawę do przypisania wartości użyteczności poszczególnym stanom zdrowia w modelu Markowa.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) tożsama z perspektywą wspólną

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	periNIWO+neoChT	periPEMBRO+neoChT	neoChT
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Bez RSS			
Koszt leków [zł]			
Koszty całkowite [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]		581 865	132 890
RSS			
Koszt leków [zł]			
Koszty całkowite [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji, czyli niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe NDRP w miejsce komparatorów jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji vs pembrolizumab skojarzony z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, kontynuowane następnie w monoterapii pembrolizumabem jako leczenie uzupełniające wyniósł 581 865 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] zł/QALY z RSS. Wartość bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności⁷, o którym mowa w ustawie o refundacji, [REDACTED]. Natomiast oszacowany ICUR dla porównania ocenianej interwencji vs chemioterapia neoadjuwantowa wyniósł 132 890 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] zł/QALY z RSS. [REDACTED]

⁷ 244 821 zł

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskowana cena zbytu netto niwolumabu wynosi 5915,61 zł i 2366,24 zł, odpowiednio dla obu dawek, tj. 10 ml oraz 4 ml. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS), zobowiązując się do sprzedaży leku Opdivo w cenie hurtowej brutto nie wyższej niż [REDACTED], odpowiednio za opakowanie 1 fiol. po 10 ml i 1 fiol. po 4 ml.

Tabela 27. Wyniki analizy progowej, z RSS

Opakowanie leku	periPEMBRO+neoChT	neoChT
	Cena zbytu netto [zł]	
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 10 ml	[REDACTED]	[REDACTED]
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 4 ml	[REDACTED]	[REDACTED]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] za opakowanie 1 fiol. po 10 ml i [REDACTED] za opakowanie 1 fiol. po 4 ml względem porównania z komparatorem periPEMBRO+neoChT oraz [REDACTED] za opakowanie 1 fiol. po 10 ml i [REDACTED] za opakowanie 1 fiol. po 4 ml względem porównania z komparatorem neoChT. [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT (CheckMate 77T) dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości przetestował jedynie siedem alternatywnych scenariuszy. [REDACTED]

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości dla porównania z komparatorami

Scenariusz	periPEMBRO+neoChT				neoChT			
	Z RSS		Bez RSS		Z RSS		Bez RSS	
	ICUR [zł/QALY]	Zmiana	ICUR [zł/QALY]	Zmiana	ICUR [zł/QALY]	Zmiana	ICUR [zł/QALY]	Zmiana
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	581 864,78	nd	[REDACTED]	[REDACTED]	132 889,89	nd
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu bez zdarzeń do progresji - rozkład Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo przejść ze stanu bez zdarzeń do zgonu - rozkład wykładniczy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo przejść ze stanu progresji do zgonu - rozkład Gompertza	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

⁸ 244 821 zł

Prawdopodobieństwo przejść ze stanu progresji do zgonu - rozkład Weibulla								
Dane dotyczące przeżycia w stanie progresji na podstawie badania CheckMate 77T								
Brak dekrementów użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi								
Stopa dyskontowa 0%								

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki analizy probabilistycznej w wariancie z RSS oraz bez RSS przedstawiono w rozdz. 3.2.2 AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK / ?	Agencja wskazuje, że w ocenianej populacji pacjentów możliwym do zastosowania i aktualnie refundowanym komparatorem jest niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, finansowany w ramach programu lekowego B.6. Ponadto, chemioterapia neoadjuwantowa została uwzględniona jako komparator w analizie klinicznej i ekonomicznej, natomiast nie została uwzględniona w analizie wpływu na budżet (BIA), ani w scenariuszu istniejącym, ani nowym.. Więcej informacji znajduje się w rozdz. 3.3. niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	Wykonano CUA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 4 AE wnioskodawcy):

- Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest konieczność oszacowania parametrów klinicznych dla porównania dwóch strategii leczenia: niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periNivo+neoCT) oraz pembrolizumabu w analogicznym schemacie (periPembro+neoCT). Obecnie brak jest danych z badań klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby te interwencje, stąd też porównanie przeprowadzono na podstawie

- Dodatkowym ograniczeniem jest brak długoterminowych danych klinicznych z badania CheckMate-77T, co wpływa na konieczność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności (EFS, PD) poza czas trwania obserwacji. Ekstrapolacji dokonano z zastosowaniem kryteriów dopasowania (AIC, BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.
- Kolejnym ograniczeniem jest szacowanie kosztów leczenia zarówno przed progresją w ramieniu chemioterapii neoadjuwantowej, jak i po progresji choroby we wszystkich analizowanych ramionach. Nie odnaleziono bezpośrednich źródeł danych pozwalających na precyzyjne oszacowanie kosztów leczenia poza programem lekowym, dlatego [REDACTED]
- Innym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest oszacowanie kosztów leczenia w kolejnych liniach terapii stosowanych w stanach choroby przerzutowej. Brakuje ogólnopolskich, wiarygodnych źródeł danych, które pozwalałyby jednoznacznie określić rozkład stosowanych schematów chemioterapii w tych liniach leczenia. W związku z tym zdecydowano się na [REDACTED]

Ograniczenia według analityków Agencji:

- W analizie ekonomicznej przyjęto koszty leczenia schematami chemioterapii obejmującymi leki takie jak karboplatyna, cisplatyna, paklitaksel, gemcytabina, pemetreksed, docetaksel i winorelbina. Ustalone, zdaniem wnioskodawcy, zgodnie z protokołem badań CheckMate-77T, KEYNOTE-671 [REDACTED] [REDACTED] Schematy zastosowane w badaniu CheckMate 77T obejmowały chemioterapię dwulekową opartą na pochodnej platyny (karboplatyna, cisplatyna, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed). Zgodnie z opinią ankietowanej przez Agencję Konsultantki Wojewódzkiej, dr n. med. Joanny Streb, najczęściej stosowanymi schematami w przedmiotowej populacji są schematy uwzględniające cisplatynę, pemetreksed, gemcytabinę, paklitaksel lub winorelbina. Dodatkowo wytyczne kliniczne dopuszczają stosowanie etopozydu.
- Brak długoterminowych badań oceniających skuteczność terapii periNIWO + neoChT.
- Dane skuteczności i bezpieczeństwa w AE zaczerpnięto z AKL, wobec czego ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy przenoszą się bezpośrednio na ograniczenia analizy ekonomicznej.

- W związku z faktem, iż horyzont AE wnioskodawcy przekraczał okres obserwacji w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy i wykorzystanych następnie w ramach AE, konieczna była ekstrapolacja danych. Zdaniem analityków Agencji może to wpływać na niepewność oszacowań.

Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu ekonomicznego, której celem było sprawdzenie poprawności struktury modelu oraz wprowadzonych formuł obliczeniowych. W wyniku tych działań nie zidentyfikowano błędów w formułach ani nieprawidłowości w strukturze modelu, co, zdaniem wnioskodawcy, potwierdza jego techniczną poprawność.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca dokonał porównania wyników własnej analizy ekonomicznej z wynikami opublikowanych analiz zewnętrznych. Zidentyfikowano jedną publikację (White 2025), w której oceniano efektywność kosztową niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym oraz jako monoterapię w leczeniu adjuwantowym po resekcji u pacjentów z operacyjnym NDRP. Na tej podstawie wskazano, że wyniki publikacji potwierdzają kosztową efektywność terapii z niwolumabem przy przyjętym progu opłacalności. Jednocześnie zaznaczono, że analiza ta została przeprowadzona w warunkach systemu ochrony zdrowia USA, istotnie różniącego się od systemu polskiego, co ogranicza bezpośrednią porównywalność wniosków.

Wnioskodawca zadeklarował również przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu, która miała miejsce na etapie jego budowy i implementacji. Walidacja ta została wykonana przez autorów modelu, jednak w przedstawionym materiale nie opisano szczegółowo jej zakresu, metod ani wyników, co uniemożliwia ocenę jej kompletności.

Ocena danych wejściowych założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie z wykorzystaniem alternatywnych wartości dotyczących kosztów leczenia, sposobu modelowania, definicji remisji i użyteczności zdrowia.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Tabela 30. Przyjęty scenariusz obliczeń własnych Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1			

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	periNIWO+neoChT	periPEMBRO+neoChT	neoChT
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
Koszt leków [zł]			
Koszty całkowite [zł]			

Parametr	periNIWO+neoChT	periPEMBRO+neoChT	neoChT
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.



6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (2026-2027 rok).

Struktura modelu

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Dla każdego ze scenariuszy przyjęto trzy możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację stanowią dorośli pacjenci z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia w proponowanym programie lekowym.

Do oszacowań wielkości populacji docelowej wykorzystano źródła:

- doniesienia literaturowe (Zbytniewski 2023, Kowalski 2024, PTOK 2025),
- analiza wpływu na budżet dla leku Opdivo 2024 (numer zlecenia MZ 4/2024),
- dane z badania CheckMate 77T,
- założenia własne wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w rozdziale 2.1.2. BIA wnioskodawcy

Udziały w rynku

W ramach scenariusza istniejącego przyjęto założenie o braku refundacji niwolumabu i 100% udział pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym NDRP.

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania,
- koszty operacji,
- koszty monitorowania leczenia,
- koszty kolejnych linii leczenia,

- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	7015*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

*Liczba chorych leczonych niwolumabem w ramach programów lekowych (B.4., B.6., B.10., B.52., B.58., B.59., B.77. B.141.FM.) w 2024 r.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – z RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty NIWO (zł)						
Koszty leków (zł)						
Koszty podania leków (zł)						
Koszty sumaryczne (zł)						

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – bez RSS

Kategoria kosztów	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty NIWO (zł)						
Koszty leków (zł)						
Koszty podania leków (zł)						
Koszty sumaryczne (zł)					8 541 650,56	25 096 585,34

Wyniki BIA wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [REDAKTOWANE] w wariantcie z RSS oraz ze [REDAKTOWANE] w wariantcie bez RSS w I roku refundacji oraz ze [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. Całkowite wydatki budżetu NFZ w wariantcie prawdopodobnym w I roku analizy wiązać będą się z [REDAKTOWANE] (z RSS) oraz wydatkami w wysokości 8 541 650 zł (bez RSS), z kolei w II roku [REDAKTOWANE] (z RSS) oraz 25 096 585 zł (bez RSS).

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne scenariusze i wartości kluczowych parametrów modelu. [REDAKTOWANE]

Szczegóły dotyczące wydatków inkrementalnych w wariantcie minimalnym oraz maksymalnym przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant minimalny/ wariant maksymalny) – z RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty NIWO (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty leków (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty podania leków (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty sumaryczne (zł)						
minimalny						
maksymalny						

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant minimalny/ wariant maksymalny) – bez RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty NIWO (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty leków (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty podania leków (zł)						
minimalny						
maksymalny						
Koszty sumaryczne (zł)						
minimalny					7 867 396,28	23 115 530,28
maksymalny					9 198 610,44	27 026 826,99

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 3 BIA wnioskodawcy.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Wariant		I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	-		-		-
A					
B					

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zmiana

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W zaktualizowanej wersji analiz uwzględniono także aktualne Obwieszczenie MZ, a także aktualne ceny komparatorów.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Nie uwzględniono przejęcia udziałów chemioterapii neoadjuwantowej w rynku przez technologię wnioskowaną.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym jak i drugim roku refundacji z terapii niwolumabem skorzysta prawdopodobnie . Wniosek refundacyjny dotyczy opakowań leku Opdivo zawierającego: • koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, • koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml; Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw poszczególnych dawek GUS pozwolą na pokrycie zapotrzebowania podstawowego leczenia.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Poza analizą wariantów minimalnego i maksymalnego opartych na liczebności populacji docelowej, wnioskodawca przeprowadził także analizę wrażliwości, w której testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Ograniczenia BIA przedstawione przez wnioskodawcę (rozdz. 4 BIA wnioskodawcy):

- Ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca wielkości populacji pacjentów z operacyjnym NDRP, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Liczba pacjentów operacyjnych została oszacowana na podstawie opinii ekspertów. Brakuje informacji na temat częstości występowania PD-L1 $\geq 1\%$ w populacji polskiej i częstość tą przyjęto na podstawie badania rejestracyjnego, w którym udział brali chorzy o różnych rasach, co może nie odzwierciedlać sytuacji w Polsce.
- Parametrem cechującym się niepewnością w oszacowaniu populacji docelowej jest również częstość testowania pod kątem PD-L1. Częstość wykonywania testów oceniających poziom ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych oparto na publikacji Kowalskiego (Kowalski 2024), przedstawiającej wyniki badania POL-MOL. Celem tego badania było określenie częstości wykonywania testów molekularnych u polskich pacjentów z NDRP. Do badania włączono 1 001 pacjentów poddawanych leczeniu ogólnoustrojowemu z powodu NDRP. Dzięki zastosowaniu procedury ważenia wyników, uzyskane dane są reprezentatywne dla populacji polskich pacjentów leczonych z powodu NDRP. Z publikacji Kowalski wynika, że odsetek pacjentów z NDRP poddanych ocenie ekspresji PD-L1 wynosi 49,0%.

Ograniczenia zidentyfikowane przez Analityków:

- W związku z faktem, że wszystkie koszty analizy wpływu na budżet opierały się na oszacowaniach w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale BIA.
- Brak spójności pomiędzy analizami: chemioterapia neoadjuwantowa została uwzględniona jako komparator w analizach klinicznej i ekonomicznej, natomiast nie została ujęta w strukturze rynku w analizie wpływu na budżet (BIA), ani w scenariuszu istniejącym, ani nowym. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3 niniejszej AWA.

- Należy zwrócić uwagę na rozbieżności w oszacowaniach populacji w scenariuszu nowym. Otrzymane opinie od ankietowanych przez Agencję ekspertów wskazują na znaczne różnice w oszacowaniach populacji zarówno pomiędzy poszczególnymi opiniami jak i w porównaniu z oszacowaniami wnioskodawcy. W tabeli przedstawionej poniżej zestawiono otrzymane oszacowania.

Tabela 39. Oszacowanie populacji w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w opinii ankietowanych przez Agencję ekspertów

Populacja	dr n. med. Joanna Streb, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Leczenie neoadjuwantowe	175	800	40
Leczenie adjuwantowe	75	875	45
Łącznie	250	1675	85

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych wykonano oszacowania z [REDAKTOWANE]
Opis uwzględnionych parametrów oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 40. Przyjęty scenariusz obliczeń własnych Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 41. Wyniki scenariuszowej analizy krokowej – wyniki inkrementalne analizy wpływ na budżet (oszacowania Agencji)

Scenariusz analizy	Δ Koszt [zł]			
	bez RSS		z RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
BC wnioskodawcy	8 541 650,56	25 096 585,34	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Źródło: Opracowanie własne Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie wskazano uwag do zaproponowanego programu lekowego

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe, w leczeniu dorosłych chorych na operacyjnego NDRP z wysokim ryzykiem nawrotu, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.01.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Opdivo*, *nivolumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono negatywną rekomendację HAS 2024 dla wniosku o wcześniejszy dostęp do terapii, rekomendację negatywną SMC 2025 z powodu braku złożenia wniosku oraz negatywną rekomendację G-BA 2025/IQWIG 2025, w której podkreślono, że nie udowodniono dodatkowych korzyści dla wnioskowanej technologii w porównaniu z technologią opcjonalną (pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym oraz pembrolizumabem w monoterapii w późniejszym leczeniu adjuwantowym).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

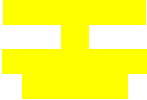
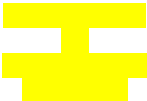
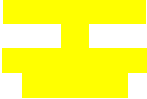
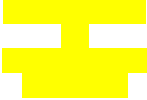
Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla leku Opdivo / niwolumabu we wnioskowanej populacji

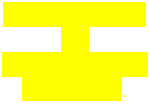
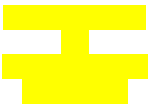
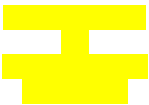
Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
AWMGS / AWTTC 2026	Niwolumab (Opdivo) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, oraz w kontynuacji w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po resekcji chirurgicznej u dorosłych z operacyjnym (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów) w NDRP bez mutacji EGFR lub ALK.	Wykluczone z oceny ze względu na trwającą ocenę NICE.
G-BA 2025 / IQWIG 2025	Opdivo w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po resekcji chirurgicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z wysokim ryzykiem.	Nie udowodniono dodatkowych korzyści W porównaniu z odpowiednią terapią opcjonalną: • leczenie neoadjuwantowe: pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, • leczenie adjuwantowe: pembrolizumab, dodatkowe korzyści nie zostały udowodnione.
SMC 2025	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w leczeniu neoadjuwantowym, oraz w kontynuacji w monoterapii w leczeniu adjuwantowym po resekcji chirurgicznej u dorosłych z operacyjnym (guz ≥ 4 cm lub przerzuty do węzłów) w NDRP bez mutacji EGFR lub ALK.	Rekomendacja negatywna Rekomendacja negatywna z powodu braku zgłoszenia od wnioskodawcy z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w tym wskazaniu.
HAS 2024	Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po resekcji chirurgicznej w leczeniu dorosłych pacjentów z operacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.	Rekomendacja negatywna dla wniosku o wcześniejszy dostęp do terapii Brak wystarczających dowodów na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa w rozpatrywanym wskazaniu we wniosku o wcześniejszy dostęp.

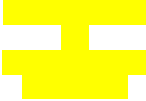
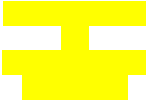
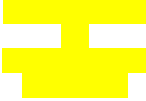
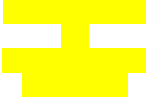
* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

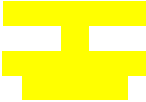
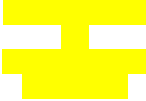
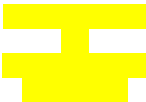
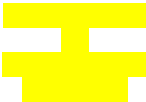
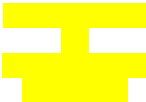
Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

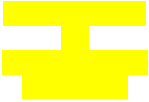
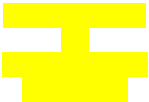
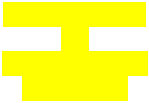
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant + stadium IIB/C (Opdivo mono), czerniak adjuwant stopień IIB/C (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), NDRP – leczenie neoadjuwantowe (Opdivo + CT), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przelyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT, Opdivo +Yervoy), rak przelyku adjuwant (Opdivo mono).		
Belgia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przelyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT), rak przelyku adjuwant (Opdivo mono).		
Bulgaria	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przelyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT), rak przelyku adjuwant (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant, (Opdivo mono), NDRP neoadjuwant.		
Chorwacja	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przelyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT), rak przelyku adjuwant (Opdivo mono), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo + Yervoy).		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Cypr	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), rak urotelialny adjuwant, gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono).		
Czechy	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo +CT, Opdivo +Yervoy), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono), czerniak stage II/III.		
Dania	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), NDRP – leczenie neoadjuwantowe (Opdivo + CT), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (1L - Opdivo +CT), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Estonia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), NDRP – leczenie neoadjuwantowe (Opdivo + CT), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (1L - Opdivo +CT), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Finlandia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant + stadium IIC (Opdivo mono), czerniak adjuwant stopień IIB/C (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), NDRP – leczenie neoadjuwantowe (Opdivo + CT), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), zaawansowany rak przełyku (2L		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			- Opdivo mono), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Francja	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak płucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (Opdivo +CT), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono), NDRP neoadjuwant, czerniak stage II/III.		
Grecja	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak płucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT) + (Opdivo + Yervoy), NDRP neoadjuwant, 1L rak urotelialny.		
Hiszpania	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak płucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (1L - Opdivo +CT), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Holandia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak płucnej 1L (Opdivo+Yervoy), NDRP – leczenie neoadjuwantowe (Opdivo + CT), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), , gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT, Opdivo +Yervoy), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono), adjuwant rak urotelialny. Czerniak peri-adjuwant (NADINA).		
Irlandia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak płucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), zaawansowany rak przełyku (1L – Opdivo +CT), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Islandia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono).		
Luksemburg	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Łotwa	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono).		
Malta	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Niemcy	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przelyku (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo +CT, Opdivo +Yervoy), rak przelyku adjuwant (Opdivo mono).		
Norwegia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant + stadium IIB/C (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przelyku (1L - Opdivo +CT), rak przelyku adjuwant (Opdivo mono).		
Portugalia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono).		
Rumunia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak jelita grubego 2L, 1L raka nerki (Opdivo + Cabometyx), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant stage II/III.		
Słowacja	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono).		
Słowenia	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przelykowego lub przelyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przelyku (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo +CT), rak przelyku adjuwant (Opdivo mono).		
Szwajcaria	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy),		

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			zaawansowany rak przełyku (1L – Opdivo +CT, Opdivo +Yervoy), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono).		
Szwecja	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak pęcherza moczowego 2L (Opdivo mono), rak urotelialny adjuwant (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT, Opdivo +Yervoy), rak przełyku adjuwant (Opdivo mono). 1L CRC		
Węgry	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), rak nerki (2L - Opdivo mono), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono).		
Włochy	Tak	Tak	Czerniak 1L (Opdivo mono, Opdivo + Yervoy), czerniak adjuwant (Opdivo mono), NDRP 2L (płasko i niepłaskonabłonkowy, Opdivo mono), NDRP 1L (Opdivo+Yervoy), złośliwy międzybłoniak opłucnej 1L (Opdivo+Yervoy), rak nerki (2L - Opdivo mono, 1L - Opdivo+Yervoy, 1L - Opdivo + Cabo), chłoniak Hodgkina 3L+ (Opdivo mono), rak głowy i szyi 2L (Opdivo mono), rak jelita grubego dMMR i MSI-H 2L+ (Opdivo + Yervoy), gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku 1L (Opdivo + CT), zaawansowany rak przełyku (2L - Opdivo mono, 1L – Opdivo +CT).		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Opdivo w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym, a następnie w monoterapii w leczeniu adjuwantowym nie jest finansowany w żadnym kraju UE i EFTA (na 31 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza problemu decyzyjnego	Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadju-wantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjne-go niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
Analiza kliniczna	Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadju-wantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjne-go niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
Analiza ekonomiczna	Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadju-wantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjne-go niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2025.
Analiza wpływu na budżet	Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadju-wantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjne-go niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2025.
Badania pierwotne i wtórne	
AEGEAN	Heymach, J. V., Mitsudomi, T., Harpole, D., Aperghis, M., Jones, S., Mann, H., Fouad, T. M., & Reck, M. (2022). Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. <i>Clinical lung cancer</i> , 23(3), e247–e251. https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.09.010
CheckMate77T	Cascone, T., Awad, M. M., Spicer, J. D., He, J., Lu, S., Sepesi, B., Tanaka, F., Taube, J. M., Cornelissen, R., Havel, L., Karaseva, N., Kuzdzal, J., Petruzelka, L. B., Wu, L., Pujol, J. L., Ito, H., Ciuleanu, T. E., de Oliveira Muniz Koch, L., Janssens, A., Alexandru, A., ... CheckMate 77T Investigators (2024). Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. <i>The New England journal of medicine</i> , 390(19), 1756–1769. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311926
KEYNOTE-671	Wakelee, H., Liberman, M., Kato, T., Tsuboi, M., Lee, S. H., Gao, S., Chen, K. N., Dooms, C., Majem, M., Eigendorff, E., Martinengo, G. L., Bylicki, O., Rodríguez-Abreu, D., Chaft, J. E., Novello, S., Yang, J., Keller, S. M., Samkari, A., Spicer, J. D., & KEYNOTE-671 Investigators (2023). Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>The New England journal of medicine</i> , 389(6), 491–503. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983
NADIM II	Provencio, M., Nadal, E., González-Larriba, J. L., Martínez-Martí, A., Bernabé, R., Bosch-Barrera, J., Casal-Rubio, J., Calvo, V., Insa, A., Ponce, S., Reguart, N., de Castro, J., Mosquera, J., Cobo, M., Aguilar, A., López Vivanco, G., Camps, C., López-Castro, R., Morán, T., Barneto, I., ... Romero, A. (2023). Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>The New England journal of medicine</i> , 389(6), 504–513. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215530
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2021	Daly ME, Singh N, Ismailia N et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. <i>J Clin Oncol</i> 2021;40:1356-1384.
ASCO 2024	Singh N, Daly ME, Ismailia N et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2023;41(27). Daly ME, Singh N, Ismailia N et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. <i>J Clin Oncol</i> . 2024;42(25).
AWMSG/AWTCC 2026	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/nivolumab-opdivo21/ [data dostępu: 20.01.2026 r.]
ESMO 2025	A. Zer, M.-J. Ahn, F. Barlesi, L. Bubendorf, D. De Ruysscher, P. Garrido, O. Gautschi, L. E. Hendriks, P. A. Jänne, K. M. Kerr, C. Mascaux, T. Mitsudomi, S. Peters, C. Rolfo, A. Sacher, S. Senan, P. Ugalde & N. B. Leighl, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Available online 28 August 2025
G-BA 2025	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Nivolumab (new therapeutic indication: non-small cell lung cancer, PD-L1 expression $\geq 1\%$, neoadjuvant and adjuvant treatment, monotherapy or combination with platinum-based chemotherapy)
HAS 2024	Décision n°2024.0161/DC/SEM du 20 juin 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité OPDIVO (nivolumab)
IQWiG 2025	[A25-81] Nivolumab (NSCLC, perioperative) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V; https://www.iqwig.de/en/projects/a25-81.html [data dostępu: 20.01.2026 r.]

NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2026 — December 2, 2025.
NCI 2025	https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq#_484225 [data dostępu: 21.01.2026 r.]
NICE 2024	Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 28 March 2019. Last updated: 8 March 2024. www.nice.org.uk/guidance/ng122 [data dostępu: 08.12.2025].
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.
SMC 2025	https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-nonsub-smc2874/ [data dostępu: 20.01.2026 r.]

Pozostałe publikacje

Chorostowska-Wynimko 2020	Chorostowska-Wynimko, J. (2020). Rak płuca w 2020 r. Lekarz POZ, 6(6), 349-351.
ChPL Opdivo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo [ostatnia aktualizacja: 04/12/2025]
GLOBOCAN 2022	https://gco.iarc.fr/today/ [dostęp 08.12.2025 r.]
Houda 2024	Houda, I., Dickhoff, C., Uyl-de Groot, C. A., Damhuis, R. A. M., Reguart, N., Provencio, M., Levy, A., Dziadziuszko, R., Pompili, C., Di Maio, M., Thomas, M., Brunelli, A., Popat, S., Senan, S., & Bahce, I. (2024). Challenges and controversies in resectable non-small cell lung cancer: a clinician's perspective. The Lancet regional health. Europe, 38, 100841. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100841
KRN 2021	https://onkologia.org.pl/pl/raporty [dostęp 08.12.2025 r.]
Opdivo EPAR Assessment Report	https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0140-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 20.01.2026 r.]
Szczekliak 2022	Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. Medycyna praktyczna. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1 . [dostęp: 08.12.2025 r.]
www.mp.pl	Kruczała M. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/84436,rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie [dostęp 08.12.2025 r.]
www.onkonet.pl	https://www.onkonet.pl/dp_rakpluca.ph [dostęp 08.12.2025 r.]