



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Ponowne zastosowanie immunoterapii po
uprzednim zastosowaniu immunoterapii
jako elementu radykalnego leczenia**
(immunoterapia lub immunochemioterapia
skojarzona z leczeniem chirurgicznym,
leczenie lub immunoterapia konsolidująca
po radiochemioterapii)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

OTLI.4121.2.2026

Data ukończenia: 29 maja 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 z późn. zm.) 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. 2026, poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253)²⁾.

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

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

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 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Merck Sharp & Dohme Limited, Roche Registration Limited, Regeneron Ireland U.C., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, AstraZeneca AB, BeOne Medicines Ireland Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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. 902z późn. zm.) 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. 2026, poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Merck Sharp & Dohme Limited, Roche Registration Limited, Regeneron Ireland U.C., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, AstraZeneca AB, BeOne Medicines Ireland Limited).

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902 z późn. zm.) 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. 2026, poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026, poz. 253)²⁾.

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

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

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. 2026, poz. 253)

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. 2026, poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

AACR	ang. <i>American Association for Cancer Research</i>
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i>)
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>
atezo	atezolizumab
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
cemi	cemiplimab
CEZ	Centrum e-Zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
DCR	wskaźnik kontroli choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
durwa	durwalumab
EGFR	receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja Leków i Żywności (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	(ang. <i>hazard ratio</i>)
ICI	inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>)
ipi	ipilumab
irAE	zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (ang. <i>immune-related adverse events</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2025 r. poz. 750 z późn. zm.)
MERL	moduł eksploracji rynku leków
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NDRP	niedrobnokomórkowy rak płuca
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
niwo	niwolumab
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed death protein 1</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. <i>programmed death protein 1 ligand</i>)
pembro	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)

PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RET	gen RET
ROS1	gen ROS1
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TRAE	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment- related adverse events</i>)
trem	tremelimumab
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. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Podstawowe informacje o zleceniu	6
1. Kluczowe informacje	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	12
3. Problem zdrowotny	14
4. Wytyczne kliniczne	15
5. Opinie ekspertów klinicznych	17
6. Przegląd dowodów naukowych	18
6.1. Przegląd badań rejestracyjnych	18
6.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
6.2.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy	19
7. Zestawienie kosztów ocenianych terapii	25
8. Źródła	27
9. Załączniki	30
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji	30
9.2. Diagram selekcji publikacji	31

Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2026-05-08
PLR2.4504.131.2026.DG (EZD)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zmian w treści programu lekowego B.6:

- „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”

Ocena możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po uprzednim zastosowaniu immunoterapii jako elementu radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, leczenie lub immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii).

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- ☒ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- ☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

Leczenie NDRP w stadium uogólnienia - immunoterapia

- leczenie pierwszej linii:
 - pembrolizumab w monoterapii;
 - atezolizumab w monoterapii;
 - cemiplimab w monoterapii;
 - pembrolizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny);
 - pembrolizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);
 - cemiplimab (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny);
 - niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);
 - durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny);
 - tislelizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny);
 - tislelizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną);
- leczenie pierwszej linii przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny
 - atezolizumab w monoterapii.

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, niwolumab, ipilimumab, durwalumab, tremelimumab, tislelizumab, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w ramach PL B.6:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	pembrolizumab	1 fiol. 4 ml	05901549325126	Merck Sharp & Dohme Limited
Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1200 mg	atezolizumab	1 fiol.a 20 ml	05902768001167	Roche Registration Limited
Tecentriq, roztwór do wstrzykiwań, 1875 mg	atezolizumab	1 fiol.a 15 ml	07613326061872	Roche Registration Limited
Tecentriq, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 840 mg	atezolizumab	1 fiol.a 14 ml	07613326025546	Roche Registration Limited
Libtayo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 350 mg	cemiplimab	1 fiol.	05909991408329	Regeneron Ireland U.C.
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	niwolumab	1 fiol. po 10 ml	05909991220518	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	niwolumab	1 fiol. po 4 ml	05909991220501	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	ipilimumab	1 fiol. po 10 ml	05909990872442	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	ipilimumab	1 fiol. po 40 ml	05909990872459	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	durwalumab	1 fiol.a 10 ml	05000456031493	AstraZeneca AB
Imfinzi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	durwalumab	1 fiol.a 2,4 ml	05000456031486	AstraZeneca AB
Imjudo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	tremelimumab	1 fiol. 1,25 ml	05000456037105	AstraZeneca AB
Tevimbra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	tislelizumab	1 fiol. 10 ml	08720598340280	BeOne Medicines Ireland Limited

1. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.) pismem z dnia 6.05.2026 r. (data wpływu do Agencji: 8.05.2026 r.) znak PLR2.4504.131.2026.DG Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących ponownego zastosowania immunoterapii po uprzednim zastosowaniu immunoterapii jako elementu radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, leczenie lub immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii) na wniosek Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej, zgodnie z treścią programu lekowego: B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45).

Do zlecenia dołączono proponowane, zaktualizowane zapisy programu lekowego B.6. Dodatkowo, przekazano korespondencję z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Maciejem Krzakowskim, w której Profesor zaproponował zapis w punkcie 1 części C PL B.6: „Do leczenia [pierwszej linii] zakwalifikowani mogą być wyłącznie chorzy, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia z powodu choroby zaawansowanej. Wyjątek mogą stanowić chorzy, którzy otrzymali immunoterapię lub immunochemioterapię jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, leczenie lub immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii), i u których nie potwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia leczenia uzupełniającego/konsolidującego i stwierdzono nawrót choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii.”

W ramach opracowania dokonano analizy wytycznych klinicznych, przeglądu badań rejestracyjnych oraz dodatkowych doniesień naukowych.

Przedstawiono również koszty stosowania poszczególnych terapii oraz poglądowe oszacowania wpływu zmiany na budżet płatnika.

Wytyczne kliniczne

Zidentyfikowano cztery dokumenty wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca: polskie (PTOK 2025), ogółouropejskie (ESMO 2025 i ESMO 2026), amerykańskie (NCCN ver.5.2026) oraz publikację Pusztai 2025, opisującą konsensus ekspertów dot. czynników klinicznych mających wpływ na możliwość ponownego leczenia z wykorzystaniem anty-PD-(L)1 po wcześniejszym ich zastosowaniu w leczeniu nowotworów we wczesnym stadium.

Poza konsensusem ekspertów żadne z wytycznych nie odnoszą się do możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po zastosowaniu immunoterapii jako elementu radykalnego leczenia, tj. immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii.

W ramach konsensusu przyjęto, że „*retreatment*” oznacza ponowne zastosowanie leczenia w ramach tej samej klasy terapeutycznej w przypadku nawrotu choroby po leczeniu neoadjuwantowym i/lub adjuwantowym lub w jego trakcie. Ekspertsi uznali, że *retreatment* może być rozważane:

- po ≥ 3 –6 miesiącach od zakończenia początkowego leczenia anty-PD-(L)1, w przypadku jego dyskontynuacji z powodu: nawrotu miejscowo-regionalnego, stwierdzenia obecności przerzutów lub toksyczności;
- po ≥ 6 miesiącach od ostatniego cyklu leczenia anty-PD-(L)1, w przypadku zakończenia terapii o ustalonym czasie trwania (zgodnie z ChPL) w następujących sytuacjach klinicznych: nawrót miejscowo-regionalny, stwierdzenie obecności przerzutów lub nawrót w odległym czasie (po długim okresie wolnym od choroby).

Zdaniem ekspertów decyzja o *retreatment* powinna uwzględniać m.in.: wcześniej występujące zdarzenia niepożądane / toksyczność, odpowiedź na pierwotnie stosowane leczenie, czas od jego zakończenia oraz przyczyny zakończenia. Nie przyjęto natomiast konsensusu ws. leczenia tym samym lekiem lub zmiany terapii. Na podstawie wyników ankiety, zmiana terapii była częstszą strategią w przypadku, gdy początkowe leczenie anty-PD-(L)1 zostało przerwane.

W wytycznych ESMO 2025 odnaleziono jedynie informację o możliwości zastosowania ponownej immunoterapii (ang. *ICI re-challenge*) u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, w stadium przerzutowym, bez przeciwwskazań

do immunoterapii, w przypadku progresji choroby, leczonych wcześniej (w stadium przerzutowym) chemioterapią w skojarzeniu z immunoterapią (anty-PD-(L)1 ± anty-CTLA-4). Wskazano, że *re-challenge* z zastosowaniem PD-L1 można rozważyć w przypadku, gdy leczenie ICI zostało przerwane, jednak nie z powodu progresji choroby ani ciężkiej toksyczności terapii.

W wytycznych NCCN 2026 w części „Zasady terapii systemowej w przypadku choroby w stadium zaawansowanym lub z przerzutami” określono przeciwwskazania dotyczące stosowania immunoterapii – nie wymieniono w tym punkcie wcześniejszej immunoterapii. Natomiast w przypadku progresji choroby podczas leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1, wytyczne nie zalecają stosowania inhibitora PD-1/PD-L1 – brak bardziej szczegółowych informacji.

Opinie ekspertów klinicznych

Uwzględniono opinię jednego Eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego. Zgodnie z informacją uzyskaną od Eksperta:

- „W przypadku nawrotu choroby po 12 miesiącach lub okresie dłuższym od zakończenia immunoterapii lub immunochemioterapii stanowiącej element leczenia radykalnego (immunoterapia wyłącznie przedoperacyjna, wyłącznie pooperacyjna lub okołoperacyjna) celowe jest ponowne zastosowanie wcześniej stosowanego leku.”
- „Obecna praktyka kliniczna w wielu nowotworach (w tym – rak płuca) zakłada sekwencyjne stosowanie leczenia. Przykładem w niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacjami aktywującymi w genie EGFR jest sekwencyjne stosowanie różnych metod leczenia anty-EGFR (np. ozymertynib – amiwantamab z chemioterapią). Sekwencyjne stosowanie metod o podobnym mechanizmie działania jest wykorzystywane również – przykładowo – w raku piersi i raku gruczołu krokowego (kolejne leki hormonalne antyestrogenowe i antyandrogenowe wykorzystywane sekwencyjnie).”

Wskazanie dowodów naukowych

Przegląd badań rejestracyjnych

Na podstawie odnalezionych źródeł stwierdzono, że jedynie niewielki odsetek (ok. 1-6%) pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych dla większości ocenianych interwencji był uprzednio leczony w schematach neoadjuwantowych lub adjuwantowych, przy czym nie podano szczegółowych informacji dotyczących zastosowanego leczenia. W przypadku atezolizumabu, durwalumabu, niwolumabu oraz tislelizumabu (w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną) w wyjściowej charakterystyce pacjentów włączonych do badania nie zawarto informacji dotyczących wcześniej stosowanego leczenia. Ponadto z badań klinicznych dla atezolizumabu, cemiplimabu oraz niwolumabu wykluczano pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI), co było równoznaczne z brakiem uprzedniego leczenia z wykorzystaniem analizowanych substancji czynnych. W odniesieniu do pozostałych technologii, tj. pembrolizumab, durwalumab oraz tislelizumab (w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny) nie odnaleziono informacji na temat wcześniejszego stosowania immunoterapii wśród badanych pacjentów.

Przegląd systematyczny

Do przeglądu systematycznego włączono 6 publikacji dotyczących ponownego zastosowania immunoterapii (tzw. *rechallenge* lub *retreatment*) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w tym 3 badania obserwacyjne (prospektywne badanie Godbert 2026 oraz 2 retrospektywne badania Levra 2020 i Cortiula 2025) i 3 przeglądy systematyczne, w tym dwa z metaanalizą (Cao 2024, Li 2026, da Silva 2025).

Wyniki 3 badań obserwacyjnych (Levra 2020, Godbert 2026 – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej we Francji oraz międzynarodowe badanie retrospektywne Cortiula 2025) spójnie wskazują, że ponowne zastosowanie immunoterapii u pacjentów z zaawansowanym NDRP może być skuteczną strategią leczenia, przy czym podkreśla się konieczność indywidualnej kwalifikacji pacjentów do ponownej immunoterapii. Kluczowym czynnikiem determinującym uzyskanie korzyści z ponownego zastosowania immunoterapii jest czas trwania odpowiedzi na wcześniej stosowaną immunoterapię. Na podstawie wyników badania Cortiula 2025, dobra odpowiedź na wcześniejsze leczenie durwalumabem, tj. mediana PFS ≥12 mies. przekładała się na korzyści w zakresie OS na poziomie: 22,0 mies. w grupie pacjentów leczonych ponownie ICI w porównaniu do 9,8 mies. w grupie otrzymującej chemioterapię.

Autorzy przeglądów systematycznych i metaanaliz (Cao 2024, da Silva 2025, Li 2026) podkreślają, że wciąż brakuje badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ICI po uprzednim leczeniu z wykorzystaniem immunoterapii. W publikacji Cao 2024 zwraca się uwagę na wyższą skuteczność ponownego leczenia w przypadku zastosowania skojarzenia ICI ukierunkowanych na różne cele

molekularne w porównaniu z kontynuacją leczenia pojedynczym inhibitorem, przy czym wiąże się to z wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Z kolei w publikacji Li 2026 podkreślono, że zmiana vs kontynuacja tego samego ICI nie miały istotnego wpływu na wyniki. W odnalezionych przeglądach zwrócono również uwagę na kluczowe czynniki, które mogą mieć potencjalny wpływ na wyższą skuteczność strategii ponownego leczenia ICI, w tym: występowanie odpowiedzi po pierwszej linii leczenia ICI, brak progresji w trakcie pierwszej terapii, czas trwania pierwszej immunoterapii wynoszący >6 miesięcy, a także dłuższy okres bez leczenia.

Ograniczenia dowodów naukowych włączonych do przeglądu:

- Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ICI po uprzedniej immunoterapii będącej elementem radykalnego leczenia.
- Ograniczenia badań obserwacyjnych obejmowały m.in.:
 - retrospektywny kierunek obserwacji (Levra 2020, Cortiula 2025);
 - niską liczebność grup w badaniach Cortiula 2025 i Godbert 2026;
 - populacja badana nie w pełni odpowiada rozpatrywanej populacji docelowej – w badaniu Godbert 2026 nie wszyscy pacjenci przebyli wcześniej leczenie radykalne (80-85%), w badaniu Levra 2020 odsetek ten wyniósł zaledwie 15,6%;
 - w badaniach stosowano zróżnicowane strategie leczenia (ponowne zastosowanie tej samej ICI lub zmiana na inny lek, stosowanie ICI w monoterapii lub z chemioterapią);
 - w badaniu Levra 2020 – krótki czas przerwy w leczeniu z zastosowaniem immunoterapii (mediana: 9-11 tyg.).
- Ograniczenia przeglądów systematycznych (Cao 2024, da Silva 2025, Li 2026) obejmowały:
 - brak informacji, czy uprzednio zastosowana u pacjentów immunoterapia (przed *rechALLENGE/retreatment*) była elementem leczenia radykalnego;
 - retrospektywny charakter większości włączonych do przeglądów badań;
 - małą liczebność grup pacjentów w badaniach;
 - heterogeniczność populacji;
 - heterogeniczność zastosowanych schematów leczenia;
 - do badań włączano pacjentów w stadium choroby I-IV oraz chorych po wielu uprzednich liniach leczenia;
 - w analizach Cao 2024 oraz Li 2026 nie zawarto informacji na temat rodzaju stosowanego u pacjentów ICI.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Populację chorych, którzy mogą otrzymać immunoterapię lub immunochemioterapię w przypadku nawrotu po wcześniejszym zastosowaniu tych metod w ramach leczenia radykalnego, oszacowano na podstawie wcześniejszych analiz dotyczących okołooperacyjnego stosowania immunoterapii (AWA dla produktów Imfinzi, Opdivo i Keytruda), danych KRN za 2023 r. oraz informacji uzyskanych w ramach konsultacji z prof. Maciejem Krzakowskim, zgodnie z którymi do ocenianej terapii kwalifikować się będzie od 10% do 15% pacjentów. W analizie uwzględniono minimalne i maksymalne wartości oszacowań pochodzące z ww. analiz.

Ze względu na znaczne rozbieżności w liczebności populacji wynikające z powyższych źródeł danych, wyniki przedstawiono dla czterech wariantów.

Wyniki analizy wskazują, że analizowana populacja, która może wymagać ponowienia immunoterapii po leczeniu radykalnym z jej zastosowaniem może obejmować od [REDACTED] rocznie, a koszt leczenia tej grupy chorych może wynieść w zależności od zastosowanej terapii od [REDACTED]

Ze względu na fakt, że analizę oparto na danych pochodzących z różnych wcześniejszych analiz weryfikacyjnych, w których oszacowania uwzględniały odmienne kryteria, a tym samym wykazywały rozbieżności, oraz z uwagi na brak możliwości określenia odsetka pacjentów, stosujących poszczególne terapie, a także u których występuje nawrót po co najmniej 12 miesiącach od zakończenia terapii, uzyskane wyniki należy traktować jako poglądowe.

Inne uwagi

W kontekście proponowanych zmian zapisów w programie lekowym B.6 analitycy Agencji sugerują rozważenie modyfikacji proponowanego zapisu, poprzez usunięcie lub doprecyzowanie słowa „leczenie”:

„(...) otrzymali immunoterapię lub immunochemioterapię jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, leczenie lub immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii), i u których nie potwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia leczenia uzupełniającego/konsolidującego oraz stwierdzono nawrót choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii.”

2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461, z późn. zm.) pismem z dnia 6.05.2026 r. (data wpływu: 8.05.2026 r.) znak PLR2.4504.131.2026.DG Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie materiałów analitycznych zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących ponownego zastosowania immunoterapii po zastosowaniu immunoterapii jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, leczenie lub immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii) na wniosek Konsultanta Krajowego ds. onkologii klinicznej zgodnie z treścią programu lekowego: B.6. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PŁUCA (ICD-10: C34) ORAZ MIĘDZYBŁONIAKA OPŁUCNEJ (ICD-10: C45), stanowiącego załącznik do niniejszego pisma.

Jednocześnie, na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, Minister Zdrowia zlecił Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie ww. wskazania pozarejestacyjnego w terminie ustawowym.

Do zlecenia dołączono proponowane, zaktualizowane zapisy programu lekowego B.6. Dodatkowo, przekazano również korespondencję z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Maciejem Krzakowskim.

Podsumowując, przedmiotowa ocena obejmuje zasadność zmiany zapisów programu lekowego B.6 polegającej na możliwości ponownego zastosowania immunoterapii w ramach leczenia pierwszej linii (terapię wymienione w części C programu – Tabela 2) po wcześniejszym leczeniu radykalnym z wykorzystaniem immunoterapii u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) w stadium uogólnienia. Powyższe dotyczy pacjentów, którzy w ramach wcześniejszego leczenia otrzymali:

- w przypadku leczenia w stadium resekcyjnym:
 - leczenie przedoperacyjne
 - 1) niwolumab (w skojarzeniu z chemioterapią);
 - leczenie okołoperacyjne
 - 2) pembrolizumab (w skojarzeniu z przedoperacyjną chemioterapią opartą na związkach platyny, a następnie w monoterapii po zabiegu chirurgicznym);
 - wyłączne leczenie pooperacyjne
 - 3) atezolizumab w monoterapii;
 - 4) pembrolizumab w monoterapii;
- w przypadku leczenia w stadium miejscowego zaawansowania
 - leczenie konsolidujące
 - 1) durwalumab po chemioradioterapii.

Proponowane zmiany zapisów programu lekowego B.6 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Proponowane zmiany zapisów w programie lekowym B.6

Aktualne zapisy programu B.6	Proponowane zmiany zapisów programu B.6
1.15 Chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia pierwszej linii (dotyczy wyłącznie chorych, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia) z wykorzystaniem substancji czynnej pembrolizumab albo atezolizumab albo cemiplimab albo cemiplimab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny albo niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem albo durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem albo tislelizumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny:	C. Leczenie w stadium uogólnienia - immunoterapia W ramach części C finansuje się <u>leczenie pierwszej linii:</u> 1) pembrolizumabem w monoterapii; 2) atezolizumabem w monoterapii; 3) cemiplimabem w monoterapii; 4) pembrolizumabem (w skojarzeniu z pemetreksesem i pochodną platyny); 5) pembrolizumabem (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną); 6) cemiplimabem (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny);

Aktualne zapisy programu B.6	Proponowane zmiany zapisów programu B.6
(...)	7) niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny); 8) durwalumabem w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny); 9) tislelizumabem (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny); 10) tislelizumabem (w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną); <u>leczenie pierwszej linii przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny</u> 11) atezolizumabem w monoterapii; (...) 1.Kryteria kwalifikacji W celu zakwalifikowania pacjenta do terapii muszą zostać spełnione łącznie kryteria kwalifikacji ogólne oraz kryteria kwalifikacji szczegółowe dla poszczególnych terapii. Do leczenia zakwalifikowani mogą być wyłącznie chorzy, u których nie była wcześniej stosowana immunoterapia lub immunochemioterapia z powodu choroby zaawansowanej. Wyjątek mogą stanowić chorzy, którzy: otrzymali immunoterapię lub immunochemioterapię jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, leczenie lub immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii) i nie potwierdzono progresji choroby do czasu zakończenia leczenia uzupełniającego/konsolidującego oraz stwierdzono nawrót choroby po upływie co najmniej 12 miesięcy od ostatniej dawki immunoterapii. (...)

3. Problem zdrowotny

Rak płuca (ICD-10: C34) to nowotwór pochodzący z komórek nabłonkowych wyściełających drogi oddechowe.

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.

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 rozwinąć kilkadziesiąt różnych typów nowotworów złośliwych, różniących się budową mikroskopową, przyczyną rozwoju, lokalizacją czy rokowaniem. Najprostszy podział wyróżnia trzy grupy:

- niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), który 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 płuca), 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.

Główną metodą leczenia NDRP we wczesnych stadiach nowotworu jest resekcja mięszu płucnego (stopień I, II i wybrane przypadki w stopniu IIIA), ale do zabiegu kwalifikuje się jedynie około 15–20% ogółu chorych. Odsetek 5-letnich przeżyć ogółem w przypadku NDRP wynosi 15-20%, a po doszczętnej resekcji – 55%. Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym i pierwszą przyczyną zgonów nowotworowych. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (ICD-10: C34) w 2023 r. wyniosła ponad 21 tys., a liczba zgonów ponad 22 tys.

Źródła: AWA Opdivo 2026 (OTAD.423.2.8.2025), AWA Braftovi, Mektovi 2026 (OTAD.423.2.5.2025)

4. Wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK); <https://ptok.pl/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
- European Society of Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.05.2026 r. Przeprowadzono również wyszukiwanie wolnotekstowe zasobów internetowych w dniu 28.05.2026 r.

W wyniku przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano cztery dokumenty wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca: polskie (PTOK 2025), ogólnoeuropejskie (ESMO 2025 i ESMO 2026), amerykańskie (NCCN ver.5.2026) oraz publikację Pusttai 2025, opisującą konsensus ekspertów dot. czynników klinicznych mających wpływ na możliwość ponownego leczenia z wykorzystaniem anty-PD-(L)1 po wcześniejszym ich zastosowaniu w leczeniu nowotworów we wczesnym stadium.

Poza konsensusem, żadne z wytycznych nie odnoszą się do możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po zastosowaniu immunoterapii jako elementu radykalnego leczenia, tj. immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii.

W konsensusie wskazano, że ponowne zastosowanie tej samej klasy terapii po nawrocie choroby (ang. *retreatment*) jest możliwe, a decyzja o takim postępowaniu terapeutycznym zależy m.in. od wcześniejszych działań niepożądanych, odpowiedzi na pierwotne leczenie, czasu od jego zakończenia oraz przyczyny zakończenia. Najczęściej „*retreatment*” rozważa się przy wystąpieniu nawrotu ≥ 6 miesięcy od zakończenia pierwotnej terapii. Brak jednoznacznych zaleceń odnośnie do wyboru tej samej lub innej terapii.

W wytycznych ESMO 2025 odnaleziono jedynie informację o możliwości zastosowania ponownej immunoterapii (ang. *ICI re-challenge*) u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, w stadium przerzutowym, bez przeciwwskazań do immunoterapii, w przypadku progresji choroby, leczonych wcześniej (w stadium przerzutowym) chemioterapią w skojarzeniu z immunoterapią (anty-PD-(L)1 $\pm$ anty-CTLA-4). Wskazano, że *re-challenge* z zastosowaniem PD-L1 można rozważyć w przypadku, gdy leczenie ICI zostało przerwane, jednak nie z powodu progresji choroby ani ciężkiej toksyczności terapii.

W wytycznych NCCN 2026 w części „Zasady terapii systemowej przypadku choroby w stadium zaawansowanym lub z przerzutami” określono przeciwwskazania dotyczące stosowania immunoterapii – nie wymieniono w tym punkcie wcześniejszej immunoterapii. Natomiast w przypadku progresji choroby podczas leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1, wytyczne nie zalecają stosowania inhibitora PD-1/PD-L1 – brak bardziej szczegółowych informacji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane dot. ponownego zastosowania immunoterapii
WYTYCZNE KLINICZNE	
PTOK 2025	Nowotwory klatki piersiowej <u>Brak odniesienia do możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po zastosowaniu immunoterapii jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii)</u>
ESMO 2026	Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. ESMO Living Guideline, v 1.1 March 2026 <u>Brak odniesienia do możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po zastosowaniu immunoterapii jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii)</u>
ESMO 2025	Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. ESMO Living Guidelines, v 1.2 January 2025 <u>Brak odniesienia do możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po zastosowaniu immunoterapii jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii)</u> W wytycznych odnaleziono jedynie informację o możliwości zastosowania ponownej immunoterapii (ICI re-challenge) u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym, w stadium przerzutowym, bez przeciwwskazań do immunoterapii, w przypadku progresji choroby, leczonych wcześniej (w stadium przerzutowym) chemioterapią

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane dot. ponownego zastosowania immunoterapii
	w skojarzeniu z immunoterapią (anty-PD-(L)1 ± anty-CTLA-4). Wskazano, że re-challenge z zastosowaniem PD-L1 można rozważyć w przypadku, gdy leczenie ICI zostało przerwane, jednak nie z powodu progresji choroby ani ciężkiej toksyczności terapii. Brak informacji o terapiach stosowanych we wcześniejszych stadiach choroby.
NCCN ver.5.2026	<i>Non-Small Cell Lung Cancer, NCCN Guidelines, v 5.2026, March 2026</i> <u>Brak bezpośredniego odniesienia do możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po zastosowaniu immunoterapii jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii).</u> Informacje na temat warunków stosowania immunoterapii znajdują się w części: Zasady terapii systemowej w przypadku choroby w stadium zaawansowanym lub z przerzutami (NSCL-K 1/6): • Przeciwwskazania do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą obejmować aktywną lub wcześniej udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną i/lub obecne stosowanie leków immunosupresyjnych; wykazano, że niektóre czynniki onkogenne (tj. delecja eksonu 19 genu EGFR lub mutacja L858R; fuzje genów ALK, RET lub ROS1) wiążą się z mniejszą odpowiedzią na leczenie inhibitorami PD-1/PD-L1. • W przypadku progresji choroby podczas leczenia inhibitorem PD-1/PD-L1, nie zaleca się stosowania inhibitora PD-1/PD-L1.
KONSENSUS EKSPERTÓW	
Pusztai 2025	<i>Clinical factors influencing retreatment with anti- PD- (L)1 therapies after treatment in early- stage cancers: a modified Delphi consensus study</i> Przeprowadzono ankietę dla klinicystów przeprowadzonej w 10 krajach, po której odbyły się trzy wirtualne panele Delphi. Spośród 28 ekspertów 17 reprezentowało region Ameryka Północna – Europa (NA-EU). 9 ekspertów specjalizowało się w NDRP (5 z NA-EU). • Klinicyści dostrzegają rolę ponownego leczenia pacjentów terapiami anty-PD-(L)1 po wcześniejszym zastosowaniu anty-PD-(L)1 w leczeniu nowotworów we wczesnym stadium. • Przyjęto, w ramach konsensusu, że „<i>retreatment</i>” można zdefiniować jako ponowne zastosowanie leczenia w ramach tej samej klasy terapeutycznej w przypadku nawrotu choroby po leczeniu neoadjuwantowym i/lub adjuwantowym lub w jego trakcie. • Decyzje dotyczące ponownego leczenia powinny uwzględniać: ○ wcześniejsze zdarzenia niepożądane/ toksyczność; ○ przyczynę zaprzestania [poprzedniej] terapii; ○ poprzednią odpowiedź pacjenta na leczenie (często określaną jako odpowiedź guza); ○ preferencje pacjenta; ○ dostępność alternatywnych metod leczenia; ○ czynniki związane z czasem (np. czas od zakończenia leczenia); ○ inne czynniki uznane za istotne: praktyka kliniczna w danym kraju, dostępność leczenia oraz refundacja. • Ekspertsi uznali, że <u>ponowne leczenie (<i>retreatment</i>) może być rozważane:</u> ○ <u>po ≥3–6 miesiącach od zakończenia początkowego leczenia anty-PD-(L)1</u>, w przypadku jego dyskontynuacji z powodu: nawrotu miejscowo-regionalnego, stwierdzenia obecności przerzutów lub toksyczności; ○ <u>po ≥6 miesiącach od ostatniego cyklu leczenia anty-PD-(L)1</u> w przypadku zakończenia terapii o ustalonym czasie trwania (zgodnie z ChPL) w następujących sytuacjach klinicznych: nawrót miejscowo-regionalny, stwierdzenie obecności przerzutów lub nawrót w odległym w czasie (po długim okresie wolnym od choroby). • Nie przyjęto konsensusu ws. leczenia tym samym lekiem lub zmiany terapii. Na podstawie wyników ankiety, zmiana terapii była częstszą strategią w przypadku, gdy początkowe leczenie anty-PD-(L)1 zostało przerwane. • Profil biomarkerów został wskazany jako czynnik, który może wpływać na decyzje o kolejnych liniach leczenia NDRP.

ICI (ang. Immune Checkpoint Inhibitors) – inhibitory punktów kontrolnych, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, PD-L1 - ligand receptora programowanej śmierci komórki 1 (ang. programmed death protein 1 ligand)

5. Opinie ekspertów klinicznych

Uwzględniono opinię jednego Eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, prof. Macieja Krzakowskiego.

Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Zgodnie z informacją uzyskaną od Eksperta:

- *„W przypadku nawrotu choroby po 12 miesiącach lub okresie dłuższym od zakończenia immunoterapii lub immunochemioterapii stanowiącej element leczenia radykalnego (immunoterapia wyłącznie przedoperacyjna, wyłącznie pooperacyjna lub okołooperacyjna) celowe jest ponowne zastosowanie wcześniej stosowanego leku.”*
- *„Obecna praktyka kliniczna w wielu nowotworach (w tym – rak płuca) zakłada sekwencyjne stosowanie leczenia. Przykładem w niedrobnokomórkowym raku płuca z mutacjami aktywującymi w genie EGFR jest sekwencyjne stosowanie różnych metod leczenia anty-EGFR (np. ozymertynib – amiwantamab z chemioterapią). Sekwencyjne stosowanie metod o podobnym mechanizmie działania jest wykorzystywane również – przykładowo – w raku piersi i raku gruczołu krokowego (kolejne leki hormonalne antyestrogenowe i antyandrogenowe wykorzystywane sekwencyjnie).”*

6. Przegląd dowodów naukowych

6.1. Przegląd badań rejestracyjnych

W celu odnalezienia informacji dotyczących włączania do badań pacjentów stosujących wcześniej immunoterapię, jako element radykalnego leczenia w badanych populacjach, przeprowadzono przegląd badań rejestracyjnych dla poszczególnych technologii lekowych.

Na podstawie odnalezionych źródeł stwierdzono, że jedynie niewielki odsetek (ok. 1-6%) pacjentów włączonych do badań rejestracyjnych dla większości ocenianych interwencji był uprzednio leczony w schematach neoadjuwantowych lub adjuwantowych, przy czym nie podano szczegółowych informacji dotyczących zastosowanego leczenia. W przypadku atezolizumabu, durwalumabu, niwolumabu oraz tislelizumabu (w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną) w wyjściowej charakterystyce pacjentów włączonych do badania nie zawarto informacji dotyczących wcześniej stosowanego leczenia.

Ponadto z badań klinicznych dla atezolizumabu, cemiplimabu oraz niwolumabu wykluczano pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. *immune checkpoint inhibitors*, ICI), co było równoznaczne z brakiem uprzedniego leczenia z wykorzystaniem analizowanych substancji czynnych. W odniesieniu do pozostałych technologii, tj. pembrolizumab, durwalumab oraz tislelizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny) nie odnaleziono informacji na temat wcześniejszego stosowania immunoterapii wśród badanych pacjentów.

Tabela 4. Przegląd badań rejestracyjnych pod kątem wcześniej stosowanej immunoterapii jako elementu radykalnego leczenia w badanych populacjach

Lp.	Terapia	Badanie rejestracyjne	Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	Wcześniejsze stosowanie immunoterapii jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii)
1.	Pembrolizumab w monoterapii	KEYNOTE-024 RCT, III fazy	- Systemowe leczenie neoadjuwantowe: 3 (1,9) - Systemowe leczenie adjuwantowe: 6 (3,9)	Brak informacji
2.	Atezolizumab w monoterapii	IMpower 110 RCT, III fazy	Brak informacji	Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1.
3.	Cemiplimab w monoterapii	Study 1624 (EMPOWER-Lung 1) RCT, III fazy	- Leczenie neoadjuwantowe: 4 (1,1) - Leczenie adjuwantowe: 9 (2,5) - Radioterapia: 63 (17,7) - Leczenie operacyjne: 33 (9,3)	Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1.
4.	Pembrolizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny)	KEYNOTE-189, RCT, III fazy	- Leczenie neoadjuwantowe: 5 (1,2) - Leczenie adjuwantowe: 25 (6,1)	Brak informacji
5.	Pembrolizumab (w skojarzeniu z paklitaksem i karboplatiną)	KEYNOTE-407, RCT, III fazy	Leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe: 5 (1,8)	Brak informacji
6.	Cemiplimab (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny)	EMPOWER-Lung 3) RCT, III fazy	- Leczenie adjuwantowe: 5 (1,6) - Inne: 1 (0,3) - Radioterapia: 40 (12,8) - Leczenie operacyjne: 17 (5,4)	Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1.
7.	Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny)	CheckMate 9LA, RCT, III fazy	Do badania nie kwalifikowano pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami punktów kontrolnych (ICI), co oznacza brak stosowania wcześniejszego leczenia m.in. niwolumabem, pembrolizumabem, atezolizumabem, durwalumabem.	
8.	Durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem	POSEIDON, RCT, III fazy	Do badania nie kwalifikowano pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami punktów kontrolnych (ICI), co oznacza brak stosowania wcześniejszego	

Lp.	Terapia	Badanie rejestracyjne	Wcześniej stosowane leczenie, n (%)	Wcześniejsze stosowanie immunoterapii jako element radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii)
	(oraz chemioterapią opartą na związkach platyny)		leczenia m.in. niwolumabem, durwalumabem.	pembrolizumabem, atezolizumabem,
9.	Tislelizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny)	RATIONALE 304, RCT, III fazy	- Systemowe leczenie neoadjuwantowe: 2 (0,9) - Systemowe leczenie adjuwantowe: 11 (4,9) - Radiochemioterapia: 1 (0,45)	Brak informacji
10.	Tislelizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną)	RATIONALE 307, RCT, III fazy	Do badania nie kwalifikowano pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami punktów kontrolnych (ICI), co oznacza brak stosowania wcześniejszego leczenia m.in. niwolumabem, pembrolizumabem, atezolizumabem, durwalumabem.	
11.	Atezolizumab w monoterapii (przy przeciwwskazaniach do zastosowania pochodnych platyny)	IMpower 110 RCT, III fazy	Brak informacji	Z badania wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali uprzednio leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1.

6.2. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących możliwości ponownego zastosowania immunoterapii po uprzedniej immunoterapii jako elemencie radykalnego leczenia, tj. immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.05.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed) oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Interwencja: ponowne zastosowanie immunoterapii po uprzednim zastosowaniu immunoterapii jako elementu radykalnego leczenia (immunoterapia lub immunochemioterapia skojarzona z leczeniem chirurgicznym, immunoterapia konsolidująca po radiochemioterapii).

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: nie ograniczono.

Typ badań: nie ograniczono.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 9.1 do niniejszego opracowania.

6.2.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

Do przeglądu włączono 6 publikacji dotyczących ponownego zastosowania immunoterapii (tzw. *rechallenge* lub *retreatment*) u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), w tym:

- 3 badania obserwacyjne:
 - jedno badanie prospektywne (Godbert 2026),
 - 2 badania retrospektywne (Levra 2020, Cortiula 2025).
- 3 przeglądy systematyczne, w tym dwa z metaanalizą (Cao 2024, Li 2026, da Silva 2025).

Wyniki 3 badań obserwacyjnych (Levra 2020, Godbert 2026 – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej we Francji oraz międzynarodowe badanie retrospektywne Cortiula 2025) spójnie wskazują, że ponowne zastosowanie immunoterapii u pacjentów z zaawansowanym NDRP może być skuteczną strategią leczenia, przy czym podkreśla się konieczność indywidualnej kwalifikacji pacjentów do ponownej immunoterapii. Kluczowym czynnikiem determinującym uzyskanie korzyści z ponownego zastosowania immunoterapii jest czas trwania

odpowiedzi na wcześniej stosowaną immunoterapię. Na podstawie wyników badania Cortiula 2025, dobra odpowiedź na wcześniejsze leczenie durwalumabem, tj. mediana PFS ≥ 12 mies. przekładała się na korzyści w zakresie OS na poziomie: 22,0 mies. w grupie pacjentów leczonych ponownie ICI w porównaniu do 9,8 mies. w grupie otrzymującej chemioterapię.

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia dostępnych dowodów, m.in. retrospektywny kierunek obserwacji (Levra 2020, Cortiula 2025), niska liczebność grup w badaniach Cortiula 2025 i Godbert 2026. Ponadto populacja badana nie w pełni odpowiada rozpatrywanej populacji docelowej – w badaniu Godbert 2026 nie wszyscy pacjenci przebyli wcześniej leczenie radykalne (80-85%), w badaniu Levra 2020 odsetek ten wyniósł zaledwie 15,6%. Należy również podkreślić, że w badaniach stosowano zróżnicowane strategie leczenia. W badaniu Levra 2020 zwraca uwagę krótki czas przerwy w leczeniu z zastosowaniem immunoterapii (mediana: 9-11 tyg.).

Autorzy przeglądów systematycznych i metaanaliz (Cao 2024, da Silva 2025, Li 2026) podkreślają, że wciąż brakuje badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ICI po uprzednim leczeniu z wykorzystaniem immunoterapii. Większość badań włączonych do przeglądów miała charakter retrospektywny, a ograniczenia takie jak mała liczebność grup pacjentów oraz heterogeniczność populacji i stosowanych schematów leczenia utrudniają jednoznaczne wnioskowanie w zakresie efektywności klinicznej strategii *rechallengue/retreatment* z wykorzystaniem ICI wśród chorych z zaawansowanym NDRP. Należy również podkreślić, że w badaniach włączonych do przeglądów nie zawarto szczegółowych informacji pozwalających określić, czy uprzednio stosowana immunoterapia (przed *retreatment/rechallenge*) była elementem leczenia radykalnego. W publikacji Cao 2024 zwraca się uwagę na wyższą skuteczność ponownego leczenia w przypadku zastosowania skojarzenia ICI ukierunkowanych na różne cele molekularne w porównaniu z kontynuacją leczenia pojedynczym inhibitorem, przy czym wiąże się to z wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Z kolei w publikacji Li 2026 podkreślono, że zmiana vs kontynuacja tego samego ICI nie miały istotnego wpływu na wyniki. W odnalezionych przeglądach zwrócono również uwagę na kluczowe czynniki, które mogą mieć potencjalny wpływ na wyższą skuteczność strategii ponownego leczenia ICI, w tym: występowanie odpowiedzi po pierwszej linii leczenia ICI, brak progresji w trakcie pierwszej terapii, czas trwania pierwszej immunoterapii wynoszący >6 miesięcy, a także dłuższy okres bez leczenia.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5. Charakterystyka badań włączonych do analizy, kluczowe wyniki i wnioski

Badanie (akronim / autor, rok)	Metodyka, populacja	Stosowane interwencje (z uwzględnieniem <i>rechallengue, retreatment</i>)	Kluczowe wyniki i wnioski
BADANIA OBSERWACYJNE			
Levra 2020	- Badanie obserwacyjne retrospektywne, typu RWE (Francja) - Cel badania: opis ścieżki leczenia pacjentów po zakończeniu terapii niwolumabem oraz ocena przeżycia pacjentów po ponownym leczeniu immunoterapią <u>Populacja</u>: Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NDRP, zarejestrowani w krajowej bazie, którzy rozpoczęli leczenie niwolumabem w latach 2015-2016	- Spośród 5 118 pacjentów zarejestrowanych w bazie 1 517 otrzymało ponownie immunoterapię: - Niwolumab → niwolumab (1 499 pacjentów) - Niwolumab → pembrolizumab (18 pacjentów) - Pacjenci byli leczeni w ramach 2 ścieżek: <i>resumption group</i>: po przerwie bez leczenia (1 127 chorych; 74%); mediana czasu przerwy w leczeniu: 9 tyg.; mediana czasu trwania ponownej immunoterapii: 4 mies. <i>rechallenge group</i>: po stosowanej w międzyczasie chemioterapii (390 chorych; 26%); mediana czasu przerwy w leczeniu: 11 tyg.; mediana czasu trwania ponownej immunoterapii: 3 mies. - Mediana czasu trwania pierwotnie stosowanej immunoterapii: 2,8 mies. <3 mies.: 695 (46%) pacjentów 3-6 mies.: 390 (26%) pacjentów ≥6 mies.: 432 (29%) pacjentów 15,6% populacji badanej przeżyła wcześniej leczenie o charakterze radykalnym	Mediana OS: - dla pierwotnie stosowanej immunoterapii: 11,5 mies. - dla ponownie stosowanej immunoterapii: <i>resumption group</i>: 14,8 mies. <i>rechallenge group</i>: 18,1 mies. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wyniki leczenia po ponownym zastosowaniu inhibitora PD-1 po pierwszym cyklu niwolumabu były istotnie lepsze u pacjentów z dłuższym czasem trwania początkowego leczenia niwolumabem. Mediana OS była istotnie dłuższa w grupie pacjentów, u których czas pierwotnie stosowanej immunoterapii wynosił ≥3 mies. (vs <3 mies.); p<0,0001.
LIST (Godbert 2026)	- Badanie obserwacyjne prospektywne, wieloośrodkowe (99 ośrodków we Francji) - Cel badania: ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>real-world</i>) u pacjentów z zaawansowanym NDRP; analiza możliwości ponownego zastosowania immunoterapii (<i>rechallenge</i>) po wcześniejszym leczeniu. <u>Populacja</u>: Dorośli pacjenci z zaawansowanym NDRP, którzy rozpoczęli leczenie niwolumabem po ≥1 wcześniejszej linii leczenia z zastosowaniem schematu opartego na chemioterapii. - N=522 pacjentów; Pacjentów podzielono na 3 kohorty w zależności od wcześniej stosowanej immunoterapii - Kohorta 1 (n=280): brak wcześniej stosowanej immunoterapii	Wszyscy pacjenci w kohortach 2 i 3 otrzymali wcześniej immunoterapię oraz chemioterapię. Stosowana wcześniej immunoterapia, n (%): - Kohorta 2: - Pembrolizumab: 108 (54,8) - Niwolumab: 52 (26,4) - Atezolizumab: 25 (12,7) - Durwolumab: 14 (7,1) - Kohorta 3: - Pembrolizumab: 22 (48,9) - Niwolumab: 16 (35,6) - Atezolizumab: 1 (2,2) - Durwolumab: 6 (13,3)	Mediana TTD (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>) wynosiła 3,8; 3,2 oraz 3,4 mies. odpowiednio w kohortach 1, 2 i 3, przy czym odsetek pacjentów, u których nie przerwano leczenia po 24 mies. wynosił 7,9%, 6,0% oraz 7,1%. Mediana OS wynosiła odpowiednio 12,3; 9,5 oraz 9,8 mies., a mediana PFS 3,2; 2,6 oraz 3,9 miesięcy w kohortach 1, 2 i 3. W badaniu LIST zaprezentowano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów z zaawansowanym NDRP. Zaobserwowano, że pewne grupy chorych odniosły większe korzyści z leczenia. Niższy odsetek pacjentów przerywających leczenie odnotowano m.in. u osób młodszych (< 75 lat), u pacjentów w lepszym stanie sprawności, u osób z rakiem o histologii

Badanie (akronim / autor, rok)	Metodyka, populacja	Stosowane interwencje (z uwzględnieniem <i>rechallengue, retreatment</i>)	Kluczowe wyniki i wnioski
	- Kohorta 2 (n=197): wcześniej stosowana immunoterapia, przerwana z przyczyn innych niż toksyczność związana z immunoterapią - Kohorta 3 (n=45): wcześniej stosowana immunoterapia, przerwana z powodu toksyczności związanej z immunoterapią - IV stadium choroby: 90,9% badanych w kohorcie 2 i 82,2% w kohorcie 3	Przebyte doszczętne leczenie chirurgiczne, n (%): - Kohorta 2: 17 (85) - Kohorta 3: 4 (80)	niepłaskonabłonkowej oraz u chorych, którzy uzyskali długotrwałą korzyść z wcześniej stosowanej immunoterapii. Autorzy publikacji wnioskują, że ponowne zastosowanie niwolumabu może być opcją leczenia u wybranych pacjentów, ale powinno być dobrane indywidualnie z uwzględnieniem charakterystyki pacjenta, charakterystyki choroby, jak również wcześniej stosowanej immunoterapii.
Cortiula 2025	- Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe (10 ośrodków) - Celem badania było porównanie dwóch metod leczenia po nawrocie choroby: - immunoterapia (ICI ± chemioterapia) - chemioterapia (± anty-VEGF) <u>Populacja</u>: pacjenci z nieoperacyjnym NDRP (stadium III), u których wystąpiła progresja choroby po radykalnej chemioradioterapii i leczeniu konsolidującym durwalumabem. - Łącznie: 197 pacjentów	Po nawrocie choroby pacjenci otrzymywali: - ICI (± chemioterapia) – 104 pacjentów, w tym 27 pacjentów otrzymało ICI w monoterapii - chemioterapię (± anty-VEGF) – 93 pacjentów 26 pacjentów otrzymało leczenie skojarzone ipilimumabem i niwolumabem (± chemioterapia), natomiast autorzy nie przedstawili szczegółowego podziału pozostałych chorych leczonych inhibitorami PD-1/PD-L1 w monoterapii, w tym liczby pacjentów otrzymujących wyłącznie niwolumab.	Wykazano przewagę immunoterapii (± chemioterapia) vs chemioterapia w zakresie: PFS: 5,9 vs 4,9 mies.; HR=0,67 (95% CI: 0,49; 0,91), p=0,011 OS: 14,6 vs 8,9 mies.; HR=0,61 (95% CI: 0,43; 0,86), p=0,005 Największą korzyść z ponownego stosowania immunoterapii obserwowano u pacjentów z długą wcześniejszą odpowiedzią na leczenie durwalumabem (jeśli PFS ≥12 mies. to mediana OS: 22,0 mies. (ICI) vs 9,8 mies. (ChT)). Brak przewagi immunoterapii u pacjentów z krótką odpowiedzią (<12 mies.). Ponowne zastosowanie immunoterapii może poprawić wyniki w zakresie przeżycia w porównaniu z chemioterapią u pacjentów z NDRP po progresji po chemioradioterapii + durwalumab. U pacjentów z wczesną progresją (<12 mies.) nie wykazano przewagi immunoterapii nad chemioterapią. Nie wykazano dodatkowych korzyści związanych z dołączeniem CTLA-4 (np. ipilimumabu) do immunoterapii. Kluczowym czynnikiem wpływającym na wybór leczenia powinien być czas odpowiedzi na wcześniejszą immunoterapię.
PRZEGŁĄDY SYSTEMATYCZNE			
Li 2026	Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę możliwości kontynuacji immunoterapii u pacjentów z zaawansowanym NDRP, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszej immunoterapii oraz określenie optymalnej strategii łączenia immunoterapii.	ICI → ICI ICI → ICI + ChT ICI → ICI + terapia antyangiogenna ICI → ICI + terapia antyangiogenna + ChT	Wyniki ICI <i>rechallenge</i> vs inne opcje leczenia OS: HR=0,69 (95% CI: 0,52; 0,93), p=0,013, I²=44,2% PFS: HR=0,65 (95% CI: 0,49; 0,87), p=0,004, I² 49,0% Analiza ponownego zastosowania ICI u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ICI w 1 linii: ICI <i>rechallenge</i> vs wyniki pacjentów z ICI w 1 linii

Badanie (akronim / autor, rok)	Metodyka, populacja	Stosowane interwencje (z uwzględnieniem <i>rechallenge</i> , <i>retreatment</i>)	Kluczowe wyniki i wnioski
	Źródła danych: PubMed, Embase, Cochrane Library + materiały konferencyjne (2019–31.05.2025). Kryteria włączenia: - chorzy z zaawansowanym NDRP, - progresja po immunoterapii (ICI), - raportowane wyniki: PFS i/lub OS. - Do metaanalizy włączono 10 badań nt. <i>rechallenge</i>, obejmujących 1 185 pacjentów. - Dokonano m.in. porównania: immunoterapii po progresji (<i>rechallenge</i>) vs brak immunoterapii.		OS: HR=0,51 (95% CI: 0,34; 0,77), p=0,001, I²=11,8%; PSF: HR=0,59 (95% CI: 0,45; 0,78) p<0,001; I²= 0,0%. Wnioski autorów: Zaobserwowane większe korzyści z leczenia u pacjentów, u których czas trwania pierwszej immunoterapii >6 miesięcy: PFS: HR≈0,50 (95% CI: 0,35; 0,69), p<0,001; OS: HR≈ 0,48 (95% CI: 0,29; 0,81), p=0,005. Zmiana vs kontynuacja tego samego ICI nie miały istotnego wpływu na wyniki. Najlepsze wyniki uzyskano dla strategii kolejnej linii leczenia: ICI + leczenie antyangiogenne. Ograniczenia <u>brak szczegółowej informacji o pierwszej terapii ICI – w tym nt. leczenia radykalnego;</u> - brak dużych badań RCT; - przewaga badań retrospektywnych; - heterogeniczność danych.
Cao 2024	- Przegląd systematyczny baz danych PubMed, EMBASE, Cochrane i Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI) oraz metaanaliza. - Do metaanalizy włączono 60 badań (w tym 2 RCT). - Populacja: pacjenci z zaawansowanymi lub opornymi na leczenie nowotworami litymi po przerwaniu terapii ICI (w tym chorzy z NDRP). - Włączano wszystkie badania z wyjątkiem przeglądów. - Badania dotyczyły ponownego zastosowania ICI po przerwaniu terapii ICI z powodu: - progresji choroby (PD), - zakończenia leczenia, - zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAE). - Raportowane w badaniach wyniki obejmowały m.in.: ORR, DCR, TRAEs. - Uwzględniono badania obejmujące ponad 5 pacjentów.	ICI → ICI. Spośród włączonych badań, w 29 stosowano przeciwciała anty-PD-(L)1, w 9 przeciwciała anty-CTLA-4, a w 5 schematy łączące przeciwciała anty-CTLA-4 z anty-PD-(L)1 w ramach ponownego leczenia.	Wyniki: <u>Podgrupa pacjentów z NDRP:</u> - ORR: 10,1% (95%CI: 5,9; 15,1); - DCR: 54,5% (95%CI: 43,7; 65,1). Kluczowe wnioski: - U pacjentów wcześniej leczonych monoterapią ICI, ponowne leczenie w postaci skojarzenia ICI ukierunkowanych na różne cele wykazuje lepsze wyniki, z ORR wynoszącym 22,5% oraz DCR wynoszącym 38%, w porównaniu z pacjentami kontynuującymi stosowanie jednego leku. Wiąże się ono jednak z wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych. Ograniczenia: - Brak informacji o rodzaju zastosowanych w badaniach ICI. - Większość badań uwzględnionych w metaanalizie miała charakter retrospektywny (włączono jedynie 2 RCT). - Do badań włączano również pacjentów po wielu uprzednich liniach leczenia.
da Silva 2025	Przegląd systematyczny literatury z bazy PubMed oraz streszczeń prezentowanych podczas konferencji European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz	- pembro → pembro - niwo → niwo - pembro → niwo - durwa → niwo	<u>Badania dotyczące NDRP</u> Wyniki Mediana OS: 11 – 18 miesięcy. Mediana PFS: 2,6 – 6,8 miesiąca.

Badanie (akronim / autor, rok)	Metodyka, populacja	Stosowane interwencje (z uwzględnieniem <i>rechallengue</i> , <i>retreatment</i>)	Kluczowe wyniki i wnioski
	American Association for Cancer Research (AACR) w okresie od stycznia 2020 r. do maja 2023 r. - Poszukiwano danych dotyczących nowotworów, w których ICI są powszechnie stosowane zarówno w zaawansowanej chorobie, jak i w ustawieniach kwalifikujących do leczenia chirurgicznego (w tym w NDRP). - Populacja dla NDRP: głównie zaawansowany/przerzutowy nowotwór. - Wykluczano: przeglądy, komentarze i badania, w których mniej niż 30 pacjentów otrzymało <i>retreatment/rechallenge</i> (chyba że było to badanie III fazy), badania koncentrujące się wyłącznie na bezpieczeństwie <i>retreatment/rechallenge</i>, oraz badania obejmujące pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.	- atezo → niwo - ICI + ChT → niwo - niwo/pembro → atezo - pembro + ChT → pembro + ChT - ICI ± ChT → pembro + ChT	ORR: <i>retreatment</i>: 2,6 – 33,3%, <i>rechallenge</i>: 18,8 – 22,5%. Kluczowe wnioski: - Korzystniejsze wyniki obserwowano wśród pacjentów: - z odpowiedzią na pierwszą linię ICI (CR/PR), - bez progresji w trakcie pierwszego ICI, - z długim okresem bez leczenia (ang. <i>ICI-free interval</i>). - Brak wystarczających dowodów klinicznych do rutynowego stosowania ICI w ramach <i>retreatment/rechallenge</i>. Ograniczenia: - Większość badań było badaniami retrospektywnymi. - Bardzo ograniczona liczba badań opisujących pierwszą linię leczenia. - Brak badań RCT. - Dane dotyczące OS i PFS są ograniczone i niespójne w analizowanych badaniach. - Duża heterogeniczność w zakresie schematów leczenia między badaniami. - Małe grupy pacjentów w badaniach. - Do badań kwalifikowano pacjentów w stadium choroby I-IV.

atezo – atezolizumab; ChT – chemioterapia, durwa – durwalumab; ICI – inhibitor punktu kontrolnego (ang. *immune checkpoint inhibitor*); ipi – ipilimumab, NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca, niwo – niwolumab; pembro – pembrolizumab, trem – tremelimumab; irAE – zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (ang. *immune-related adverse events*); ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*); TRAEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*)

7. Zestawienie kosztów ocenianych terapii

W ramach analizy przedstawiono półroczne (na podstawie opinii Konsultanta Krajowego prof. Krzakowskiego o przeciętnej długości terapii pembrolizumabem w zaawansowanym NDRP) oraz roczne koszty terapii ocenianymi schematami.

Dane wejściowe

Koszty substancji czynnych oszacowano na podstawie danych z systemu MERL CEZ (dane za okres 03.2025-02.2026 r.; w przypadku wielu opakowań oszacowano koszt ważony ilością zrefundowanej substancji czynnej) oraz informacji o obowiązujących RSS uzyskanej od MZ.

Dawkowanie przyjęto dla pierwszej linii terapii na podstawie odpowiednich ChPL oraz wytycznych PTOK – dot. chemioterapii opartej na związkach platyny, jeśli w ChPL nie sprecyzowano dawkowania (przyjęto cisplatynę w skojarzeniu z jedną z następujących substancji: etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, lub pemetreksed). Na potrzeby obliczeń przyjęto masę ciała pacjentów wynoszącą 80 kg i powierzchnię ciała 1,7 m², GFR 75 ml/min.

Należy zaznaczyć, że oszacowane koszty mają charakter poglądowy. Rzeczywiste koszty terapii będą zależne od charakterystyki pacjenta oraz długości terapii.

Tabela 6. Zestawienie kosztów ocenianych terapii [PLN]

Terapia I linii NDRP	Koszt półroczny	Koszt roczny
pembrolizumab w monoterapii	██████	██████
atezolizumab w monoterapii	██████	██████
cemiplimab w monoterapii	██████	██████
pembrolizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny)	██████	██████
pembrolizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną)	██████	██████
cemiplimab (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny)	██████	██████
niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny)	██████	██████
durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny)	██████	██████
tislelizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny)	██████	██████
tislelizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną)	██████	██████

Powyższe oszacowania wskazują, że roczny koszt terapii na pacjenta, w zależności od wybranego schematu wynosi od ok. ██████ do ██████ PLN. Główny koszt terapii stanowią koszty immunoterapii.

Populację chorych, którzy mogą otrzymać immunoterapię lub immunochemioterapię w przypadku nawrotu po wcześniejszym zastosowaniu tych metod w ramach leczenia radykalnego, oszacowano na podstawie wcześniejszych analiz dotyczących okołoperacyjnego stosowania immunoterapii (AWA dla produktów Imfinzi, Opdivo i Keytruda), danych KRN za 2023 r. oraz informacji uzyskanych w ramach konsultacji z prof. Maciejem Krzakowskim, zgodnie z którymi do ocenianej terapii kwalifikować się będzie od 10% do 15% pacjentów. W analizie uwzględniono minimalne i maksymalne wartości oszacowań pochodzące z ww. analiz.

Ze względu na znaczne rozbieżności w liczebności populacji wynikające z powyższych źródeł danych, wyniki przedstawiono dla czterech wariantów.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że analizowana populacja, która może wymagać ponowienia immunoterapii po leczeniu radykalnym z jej zastosowaniem może obejmować od [REDACTED] rocznie, a koszt leczenia tej grupy chorych może wynieść w zależności od zastosowanej terapii od [REDACTED]

Tabela 7. Roczne koszty terapii dla populacji oszacowanych na podstawie wybranych AWA [mIn PLN]

Schemat	Koszty roczne [mIn PLN]			
Liczba pacjentów	■	■	■	■
pembrolizumab w monoterapii	■	■	■	■
atezolizumab w monoterapii	■	■	■	■
cemiplimab w monoterapii	■	■	■	■
pembrolizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny)	■	■	■	■
pembrolizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną)	■	■	■	■
cemiplimab (w skojarzeniu chemioterapią opartą na związkach platyny)	■	■	■	■
niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny)	■	■	■	■
durwalumab w skojarzeniu z tremelimumabem (oraz chemioterapią opartą na związkach platyny)	■	■	■	■
tislelizumab (w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny)	■	■	■	■
tislelizumab (w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną)	■	■	■	■

Ograniczenia:

- Analizę oparto na danych pochodzących z różnych wcześniejszych analiz weryfikacyjnych, w których oszacowania uwzględniały różne kryteria i tym samym występowały w nich rozbieżności.
- Brak możliwości wydzielenia populacji stosującej poszczególne terapie w ramach pierwszej linii leczenia, brak danych o średnim czasie leczenia
- Kryteria włączenia uwzględniające nawrót po co najmniej 12 mies. od ostatniej terapii uniemożliwiają określenie odsetka pacjentów, którzy będą mogli kwalifikować się do I linii immunoterapii.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Cao 2024	Cao J, Ding X, Ji J, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors rechallenge in advanced solid tumors: a systematic review and meta-analysis. <i>Front Oncol.</i> 2024 Dec 12;14:1475502. doi: 10.3389/fonc.2024.1475502. PMID: 39726701; PMCID: PMC11669585. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11669585/ (dostęp: 28.05.2026 r.).
CheckMate 9LA	Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. <i>ESMO Open.</i> 2025 Jun;10(6):105123. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105123. Epub 2025 May 29. PMID: 40446626; PMCID: PMC12166824.
Clinical Trials (NCT02409342)	A Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Compared With a Platinum Agent (Cisplatin or Carboplatin) + (Pemetrexed or Gemcitabine) in Participants With Stage IV Non-Squamous or Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [IMpower110] https://clinicaltrials.gov/study/NCT02409342?tab=study (dostęp: 27.05.2026 r.)
Clinical Trials (NCT03088540)	Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) https://clinicaltrials.gov/study/NCT03088540 (dostęp: 27.05.2026 r.)
Clinical Trials (NCT03409614)	Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer https://clinicaltrials.gov/study/NCT03409614 (dostęp: 27.05.2026 r.).
ClinicalTrials (NCT03164616)	Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03164616#participation-criteria (dostęp: 27.05.2026 r.).
ClinicalTrials (NCT03594747)	A Study of Tislelizumab in Combination With Chemotherapy Versus Chemotherapy in Advanced Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03594747#participation-criteria (dostęp: 27.05.2026 r.).
Cortiula 2025	Cortiula F, Kutiel TS, Hsu ML, et al. Comparative efficacy of immunotherapy-based treatment versus chemotherapy-only in patients with unresectable NSCLC with disease progression post chemoradiation and durvalumab. <i>Eur J Cancer.</i> 2025 Mar 26;219:115302. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115302. Epub 2025 Feb 11. PMID: 39987799. https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(25)00083-8/fulltext (dostęp: 28.05.2026 r.).
da Silva 2025	da Silva IP, Zimmer L, Blay JY, et al. Retreatment, rechallenge, and escalation with subsequent immune checkpoint inhibitor therapies across cancers after initial failure. <i>ESMO Open.</i> 2025 Nov;10(11):105833. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105833. Epub 2025 Nov 6. PMID: 41202502; PMCID: PMC12639429. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12639429/ (dostęp: 28.05.2026 r.).
Godbert 2026	Godbert, B., Gobbini, E., Khalife, Y. <i>et al.</i> Treatment Sequencing and Immunotherapy Rechallenge in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Final 24-Month Real-World Results from the French LIST Study. <i>Oncol Ther</i> (2026). https://doi.org/10.1007/s40487-026-00437-8 . (dostęp: 28.05.2026 r.).
KEYNOTE-024	Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847.
KEYNOTE-189	Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658856.
KEYNOTE-407	Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280635.
Levra 2020	Giaj Levra M, Cotté FE, Corre R, et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A national data base analysis. <i>Lung Cancer.</i> 2020 Feb;140:99-106. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.12.017. Epub 2019 Dec 31. PMID: 31911324. https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(19)30785-8/fulltext (dostęp: 28.05.2026 r.).

- Li Y, Zhao J, Chen J, et al. Immunotherapy rechallenge after progression in non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. *iScience*. 2026 Feb 13;29(3):114951. doi: 10.1016/j.isci.2026.114951. PMID: 41797920; PMCID: PMC12964238. [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(26\)00326-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2589004226003263%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(26)00326-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2589004226003263%3Fshowall%3Dtrue) (dostęp: 28.05.2026 r.).
- Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 Sep;16(9):1512-1522. doi: 10.1016/j.jtho.2021.05.005. Epub 2021 May 23. PMID: 34033975. [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)02176-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)02176-6/fulltext) (dostęp: 27.05.2026 r.).

Rekomendacje kliniczne

- ESMO 2025 Non-Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. ESMO Living Guidelines, v 1.2 January 2025; <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline> (dostęp: 26.05.2026 r.).
- ESMO 2026 Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. ESMO Living Guideline, v 1.1 March 2026; <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-early-and> (dostęp: 26.05.2026 r.).
- NCCN 2026 Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v 5.2026, March 13, 2026; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (dostęp: 26.05.2026 r.).
- PTOK 2025 Nowotwory klatki piersiowej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Red.: Krzakowski M., Jassem J.
- Pusztai 2025 Pusztai L, Sondak VK, Aguiar-Ibáñez R, et al. Clinical factors influencing retreatment with anti-PD-(L)1 therapies after treatment in early-stage cancers: a modified Delphi consensus study. *J Immunother Cancer*. 2025 May 26;13(5):e011184. doi: 10.1136/jitc-2024-011184. PMID: 40425232; PMCID: PMC12107590. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12107590/> (dostęp: 28.05.2026 r.).

Pozostałe publikacje

- AWA Braftovi, Mektovi 2026 Analiza weryfikacyjna dla wniosku o objęcie refundacją leku Braftovi (enkorafenib) w skojarzeniu z Mektovi (binimetynib) w ramach programu lekowego: B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/198/AWA/198_OTAD.423.2.5.2025_Mektovi%20+%20Braftovi_AWA_BIP_REOPTR.pdf
- AWA Opdivo 2026 Analiza weryfikacyjna dla wniosku o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) i międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)” https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/214/AWA/214_AW_Opdivo%20_OTAD.423.2.8.2025_AWA_REOPTR.pdf
- EPAR Libtayo (EMPOWER-Lung 1) European Public Assessment Report Libtayo (wersja z dnia: 20.05.2021 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR Libtayo (EMPOWER-Lung 3) European Public Assessment Report Libtayo (wersja z dnia: 23.02.2023 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- EPAR Tecentriq European Public Assessment Report Tecentriq https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Garcia 2023 M. Garcia, M. Garcia de Herreros, E. Auclin, G. Caravaca, J. Sart, M. Riudavets, D. Vasseur, V. Albarran-Artahona, J.C. Laguna, T. Gorria, R. Lopez Castro, C. Teixido, G. Castellano, A. Bedmar Martinez, A. Arcocha, N. Vinolas, R. Reyes, A. Prat, N. Reguart, J. Elio, N. Leighl, B. Besse, L. Mezquita, OA13.04 Prevalence of Molecular Alterations in NSCLC and Estimated Indoor Radon in Europe: RADON EUROPE Study, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 17, Issue 9, Supplement, 2022, Pages S34-S35, ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.065>.
- KRN 2023 Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostęp online: <http://onkologia.org.pl/> Data ostatniego dostępu: 28.05.2026 r.
- Melosky 2022 Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, Kayser A, Moran M, Cappuzzo F. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther*. 2022 Jan;26(1):7-18. doi: 10.1007/s40291-021-00563-1. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34813053; PMCID: PMC8766385.

Mojsk 2023 Mojsak D, Dębczyński M, Kuklińska B, Minarowski Ł, Kasiukiewicz A, Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Mróz RM. Impact of COVID-19 in Patients with Lung Cancer: A Descriptive Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 15;20(2):1583. doi: 10.3390/ijerph20021583. PMID: 36674340; PMCID: PMC9866646.

Rutkowski 2023 Rutkowski P, Kubiśkowski T, Tysarowski A, Krzakowski M, Wasąg B, Gierczyński J, Kaczor M, Fałek A, Jakubiak K. Diagnostyka molekularna w leczeniu nowotworów. *Modern Healthcare Institute*; 2023.

Singareddy 2023 Singareddy A, Flanagan ME, Samson PP, Waqar SN, Devarakonda S, Ward JP, Herzog BH, Rohatgi A, Robinson CG, Gao F, Govindan R, Puri V, Morgensztern D. Trends in Stage I Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2023 Mar;24(2):114-119. doi: 10.1016/j.clcc.2022.11.005. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36504141.

Szczeklik 2022 Interna Szczeklika 2020. Jassem J, Wysocki WM. Pierwotne nowotwory płuc. *Medycyna praktyczna*. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1>.

Zbytnewski 2023 Zbytnewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Sienkiewicz-Ulita AW, Woźnica K, Dziedzic M, Orłowski TM, Dziedzic DA. The effectiveness of surgical treatment of lung cancer in Polish academic and nonacademic centers. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Aug 30;12(8):1717-1727. doi: 10.21037/tlcr-22-752. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37691864; PMCID: PMC10483080.

Zbytnewski 2023 Zbytnewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Sienkiewicz-Ulita AW, Woźnica K, Dziedzic M, Orłowski TM, Dziedzic DA. The effectiveness of surgical treatment of lung cancer in Polish academic and nonacademic centers. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Aug 30;12(8):1717-1727. doi: 10.21037/tlcr-22-752. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37691864; PMCID: PMC10483080.

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania publikacji w bazie MEDLINE via Pubmed (data wyszukiwania: 27.05.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Non-Small Cell Lung Cancer" OR NSCLC OR "non small cell lung cancer"	124 691
2	"stage IV" OR "stage 4" OR metastatic OR advanced	3 414 736
3	1 AND 2	50 228
4	"Immune Checkpoint Inhibitors" OR ICI OR immunotherapy	546 185
5	re-challenge OR rechallenge OR "re challenge" OR retreatment OR "re-treatment" OR reuse OR reutilization OR "therapy re-initiation"	94 088
6	3 AND 4 AND 5	174
7	FILTERS: publication date: 5 years	116

Tabela 9. Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 27.05.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Non-Small Cell Lung Cancer" OR NSCLC OR "non small cell lung cancer"	20 392
2	"stage IV" OR "stage 4" OR metastatic OR advanced	120 282
3	1 AND 2	12 625
4	"Immune Checkpoint Inhibitors" OR ICI OR immunotherapy	19 142
5	re-challenge OR rechallenge OR "re challenge" OR retreatment OR "re-treatment" OR reuse OR reutilization OR "therapy re-initiation"	15 263
6	3 AND 4 AND 5	72
7	FILTERS: publication date: 5 years	30

9.2. Diagram selekcji publikacji

