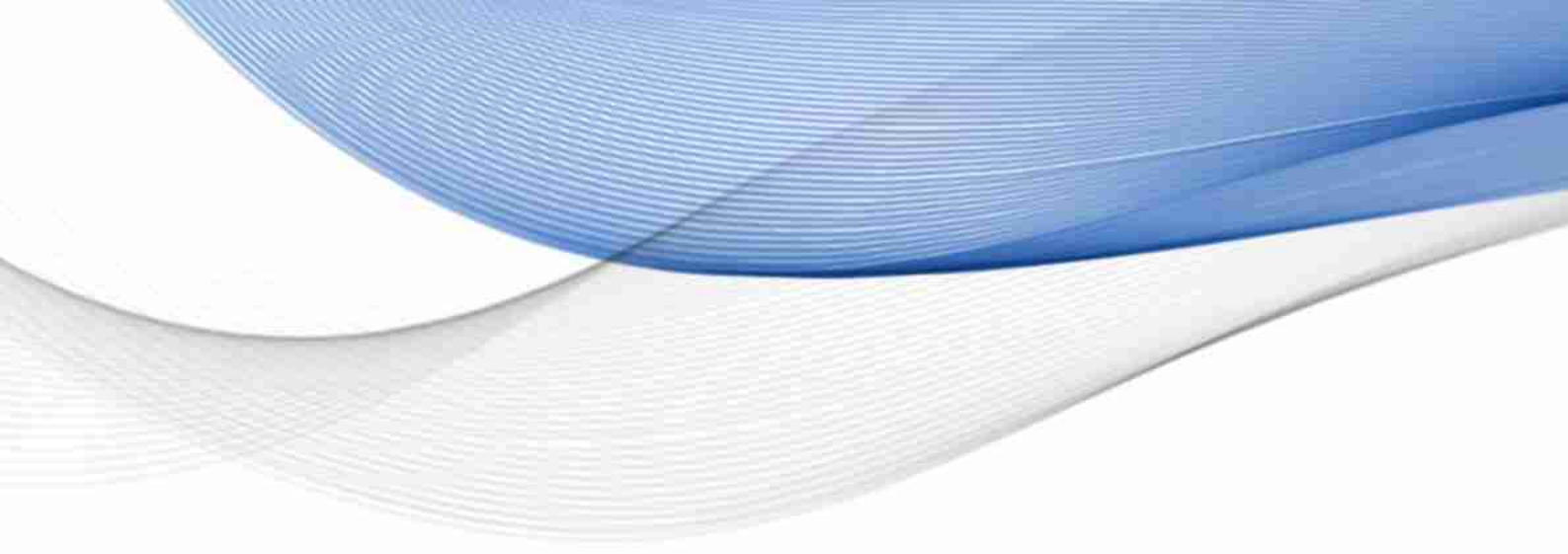




Serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca

Odpowiedź na pismo
nr DAS.423.1.5.2025

Warszawa, 2025

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1.	4
Uwaga 2.	9
Uwaga 3.	12
Uwaga 4.	35
Uwaga 5.	44
Uwaga 6.	58
Uwaga 7.	71
Uwaga 8.	77
Uwaga 9.	79
Uwaga 10.	81
Uwaga 11.	94
Uwaga 12.	103
Uwaga 13.	105
Uwaga 14.	106
Bibliografia	107

Uwaga 1.

Uwaga 1.1

„Analiza kliniczna nie zawiera opisu atezolizumabu w postaci do podania podskórnego, która stanowi refundowaną technologię opcjonalną. Przegląd badań pierwotnych nie zawiera porównania z powyżej wskazaną technologią. Należy wskazać, iż w ramach analizy wpływu na budżet (BIA) prawidłowo zauważono, iż atezolizumab w formie do podania podskórnego jest opcją stosowaną przez pacjentów z populacji docelowej, jednak w szacunkach wykorzystano wyłącznie koszty atezolizumabu w postaci do podania w wlewie dożylnym.”

Odpowiedź:

Substancja czynna zawarta w formie podskórnej jest identyczna z zawartą we wcześniej zarejestrowanym i stosowanym leku zawierającym atezolizumab do wlewów dożylnych. Wniosek o objęcie refundacją leku Tecentriq® (atezolizumab) w ramach programu lekowego B.6 został oceniony pod koniec 2024 roku. Wskazania wnioskowane dla atezolizumabu w formie podskórnej są tożsame ze wskazaniami, w których terapia atezolizumabem w formie dożylnej jest finansowana obecnie. W związku z tym terapia atezolizumabem w formie podskórnej będzie zastępować terapię atezolizumabem w postaci infuzji dożylnej, stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa atezolizumabu w formie podskórnej opierała się na badaniu RCT - IMscin001 (NCT03735121, BP40657). Było to globalne, międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie fazy Ib/III, oceniające farmakokinetykę, skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo atezolizumabu w formie podskórnej (SC) w porównaniu do atezolizumabu w formie dożylnej (IV) u pacjentów na nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynach. Wyniki badania IMscin001 wykazały, że atezolizumab w postaci roztworu do wstrzyknięć podskórnych, zawierający dodatkowo rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20) zwiększającą dyspersję i wchłanianie substancji czynnej, charakteryzuje się niegorszym (ang. *non-inferiority*) profilem farmakokinetycznym względem roztworu atezolizumabu do infuzji dożylnych. Obserwowana ekspozycja na atezolizumab po podaniu podskórnym była zbliżona jest do tej obserwowanej po podaniu dożylnym. Wykazano także podobną skuteczność kliniczną, immunogenność i co najmniej podobny profil bezpieczeństwa (AOTMiT Tecentriq 2024).

Podawanie atezolizumabu w formie wstrzyknięcia podskórnego stanowi nowocześniejszą, wygodniejszą i potencjalnie lepiej tolerowaną alternatywę dla dotychczasowych metod. Wprowadzenie tej postaci do programu lekowego poszerzy możliwości terapeutyczne dla pacjentów z rakiem płuca i pozwoli lekarzom dobrać terapię lepiej dostosowaną do indywidualnych potrzeb chorych. Podanie podskórne eliminuje konieczność wielokrotnego zapewniania dostępu dożylnego czy stosowania specjalnych procedur i zmniejsza dyskomfort pacjentów, a także daje możliwość samodzielnego stosowania leku bez konieczności częstych wizyt w ośrodkach medycznych. Przekłada się to na mniejsze obciążenie personelu i lepsze wykorzystanie zasobów systemu ochrony zdrowia. Zastosowanie atezolizumabu w formie podskórnej ma zapewniać głównie korzyści w zakresie komfortu i oszczędności czasu, przy zachowaniu skuteczności i bezpieczeństwa porównywalnych do standardowych postaci dożylnych.

W ramach Analizy Klinicznej (AKL) dokonano porównania z atezolizumabem w formie dożylniej. W związku z tym, że nie ma możliwości przeprowadzenia porównania pomiędzy serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią a atezolizumabem w formie podskórnej, należy uznać, że wynik takiego porównania byłby zbliżony do wyniku uzyskanego z porównania z atezolizumabem w formie dożylniej.

W ramach analizy wpływu na budżet, koszt atezolizumabu uzyskano na podstawie ostatnich dostępnych danych pochodzących z Uchwał Rady NFZ oraz danych refundacyjnych DGL. Atezolizumab w formie do podania podskórnego (s.c.) finansowany jest od stycznia 2025 roku. W momencie składania analiz, dane pochodzące z Uchwał Rady NFZ dotyczyły całego 2024 roku i nie zawierały danych dotyczących atezolizumabu s.c, co uniemożliwiło oszacowanie jego ceny efektywnej. Do dnia dzisiejszego nie ukazały się nowsze dane, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie wspomnianych powyżej oszacowań. Biorąc pod uwagę dostępność danych w momencie składania wniosku, w ramach analizy wpływu na budżet przyjęto założenie, że koszt za jeden cykl leczenia atezolizumabem s.c. będzie równy kosztowi jednego cyklu leczenia atezolizumabem w postaci do podania we wlewie dożylnym (i.v.). W odpowiedzi na uwagę 9. przedstawiono efektywność kosztową w formie analizy CMA uwzględniającej atezolizumab w formie podskórnej.

Uwaga 1.2

„W ramach przedłożonych analiz zidentyfikowano niespójność uwzględnionych komparatorów. W ramach analizy klinicznej (AKL) i analizy ekonomicznej (AE), jako jeden z komparatorów przyjęto chemioterapię opartą na karboplatynie i etopozydzie, jednocześnie w BIA wnioskowana technologia nie przejmuje udziałów ww. schematu terapii. W opinii Agencji chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie nie stanowi komparatora dla pacjentów spełniających odpowiednie kryteria włączenia do programu lekowego B.6. Agencja prosi o przedstawienie szczegółowej argumentacji odnośnie zasadności klinicznej zastosowania chemioterapii u pacjentów spełniających kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Formalnie we wszystkich analizach należy uwzględnić definicję populacji docelowej zgodną z zapisami uzgodnionego programu lekowego, a nie definicję zgodną z zapisami charakterystyki produktu leczniczego.

uzasadnienie (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia).”

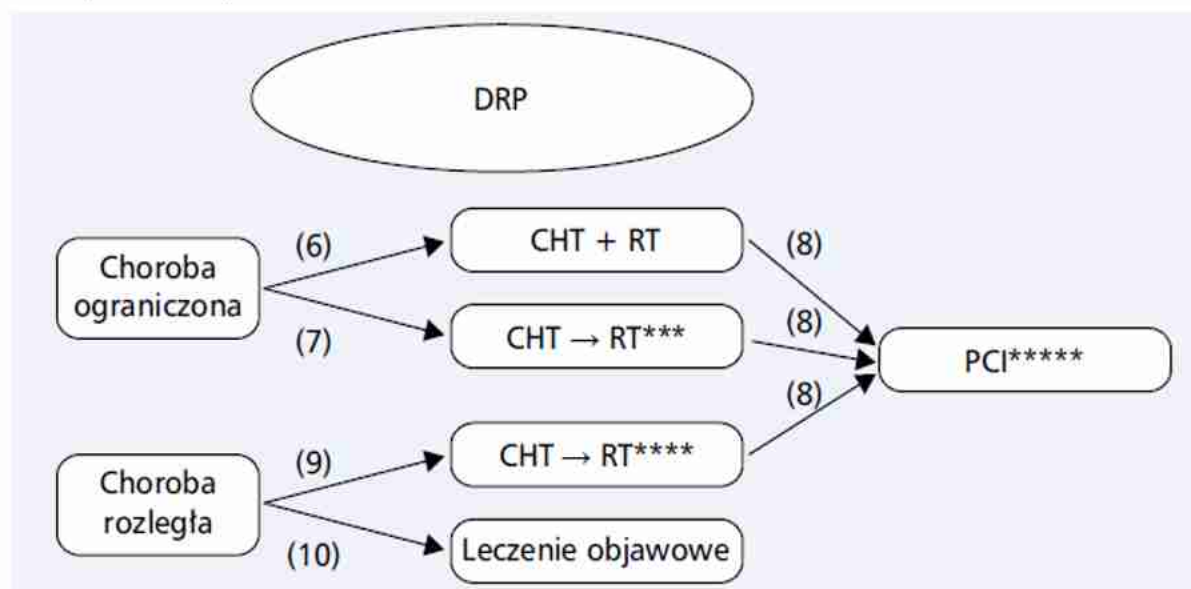
Odpowiedź:

Wnioskowane wskazanie refundacyjne serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie obejmuje leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania. Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla serplulimabu w leczeniu skojarzonym we wnioskowanym wskazaniu rozważano wszystkie schematy terapeutyczne stosowane w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca dostępne w ramach aktualnej praktyki klinicznej w warunkach polskich.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku jako standard leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stadium zaawansowania, uznają chemioterapię składającą się z cisplatyny i etopozydu. Poniżej przedstawiono schemat terapeutyczny drobnokomórkowego raka płuca, w podziale na stadium choroby

ograniczonej i rozległej. Zgodnie ze schematem, **do leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym zaleca się chemioterapię** a następnie radioterapię, jedynie u pacjentów reagujących odpowiednio na chemioterapię i wykazujących stan sprawności wg ECOG na poziomie 0-2 z nieobecnością przeciwwskazań nieonkologicznych. W dalszej linii leczenia, u chorych z odpowiedzią po chemioterapii lub radiochemioterapii i przy braku progresji podczas tego leczenia, zaleca się przeprowadzenie elektywnego napromieniania mózgowia. U pacjentów z rozległym stadium zaawansowania ze stanem sprawności na poziomie 3-4 i obecnością przeciwwskazań nieonkologicznych zaleca się jedynie leczenie objawowe (PTOK 2022).

Ryc. 1 Ogólne zasady leczenia pierwotnego chorych na drobnokomórkowego raka płuca, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 roku (PTOK 2022).



DRP - drobnokomórkowy rak płuca; RT - radioterapia; CHT - chemioterapia; PCI - elektywne napromienianie mózgowia u chorych z odpowiedzią po radiochemioterapii lub chemioterapii (ang. *prophylactic cranial irradiation*); *** tylko w odniesieniu do chorych z odpowiedzią na chemioterapię; **** tylko w odniesieniu do wybranych chorych z odpowiedzią na chemioterapię; ***** tylko u chorych bez progresji w trakcie chemioterapii/chemioterapii + radioterapii.

(6) - stan sprawności na poziomie 0-1, ubytek masy ciała <10% wartości należnej, możliwość objęcia zmiany polem napromieniania; (7) - stan sprawności na poziomie 2-3, ubytek masy ciała >10% wartości należnej, niemożliwe objęcie zmiany polem napromieniania; (8) - u chorych z odpowiedzią po chemioterapii lub radiochemioterapii; (9) - stan sprawności na poziomie 0-2 i nieobecność przeciwwskazań nieonkologicznych; (10) - stan sprawności na poziomie 3-4 i obecność przeciwwskazań nieonkologicznych.

Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania jako preferowany schemat terapeutyczny zalecają chemioterapię składającą się z karboplatyny lub cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem i atezolizumabem lub durwalumabem a chemioterapię, tj. skojarzenie karboplatyny lub cisplatyny z etopozydem, traktują jako mniej preferowany ale wciąż zalecany schemat terapeutyczny (NCCN 2025, NICE 2025, ASCO 2023, ESMO 2021).

Chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie stanowi komparator w badaniu rejestracyjnym Hetronifly® w omawianym wskazaniu (ASTRUM-005), nie faworyzując karboplatyny nad cisplatyną. Zgodnie z wynikami metaanalizy obejmującej indywidualne

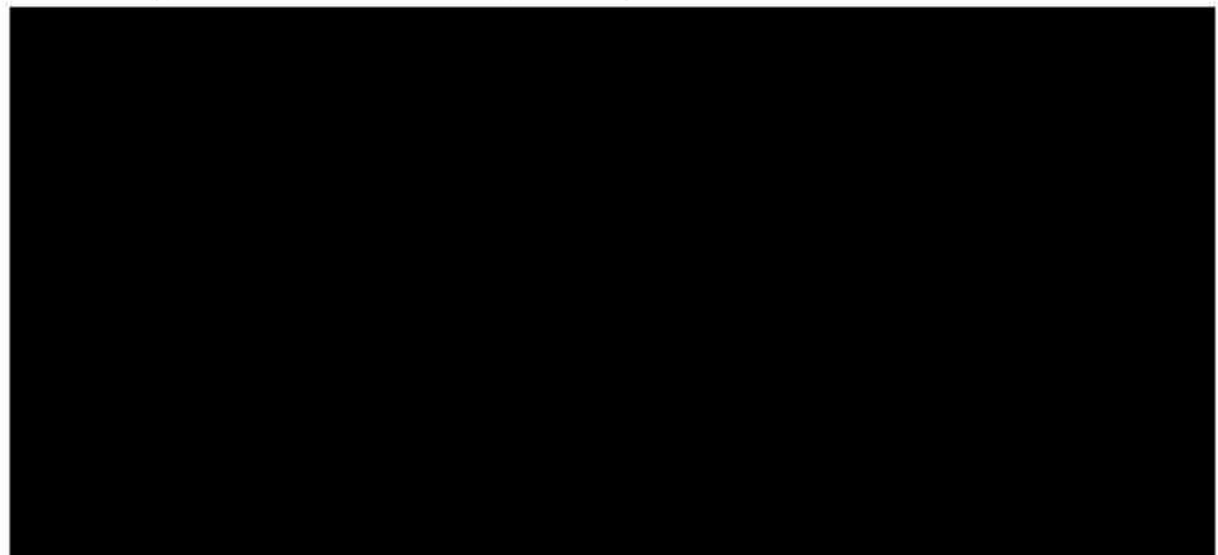
dane pacjentów z czterech badań randomizowanych, w których 68% uczestników chorowało na rozsianą postać DRP, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią skojarzoną cisplatyną i etopozydem a schematem opartym na karboplatynie i etopozydzie. Odsetki odpowiedzi na leczenie były porównywalne (67% vs 66%), podobnie jak mediana czasu wolnego od progresji choroby (5,5 vs 5,3 miesiąca) oraz przeżycia całkowitego (9,6 vs 9,4 miesiąca) (Rossi 2012).

Od 2021 roku, program lekowy B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” rozszerzono o możliwość leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) atezolizumabem (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcji) oraz durwalumabem (w skojarzeniu z pochodną platyny i etopozydem w fazie indukcji). Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), liczba pacjentów z DRP leczonych w ramach programu lekowego B.6



(Ryc. 2).

Ryc. 2 Liczba pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca leczonych w programie lekowym B.6 w latach 2021-2024 (Dane NFZ).



Na potrzeby Analizy Wpływu na Budżet (BIA), określono odsetek pacjentów z DRP na podstawie dostępnych danych dla populacji polskiej. Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawionymi w opracowaniu „Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2”, udział pacjentów z rakiem płuca o typie „drobnokomórkowy rak płuca” przyjęto na poziomie 17% (KRN 2019). Zgodnie z powyższym założeniem oszacowano, że liczba pacjentów z DRP w Polsce wyniesie 3 761 w 2026 roku ($22\,125 \cdot 17\% = 3\,761$) oraz 3 770 w 2027 roku ($22\,174 \cdot 17\% = 3\,770$).

Z powyższych oszacowań wynika, że odsetek

pacjentów, którzy nie są leczeni w ramach PL B.6 a mają postawioną diagnozę DPR w stadium rozsianym, są prawdopodobnie leczeni chemioterapią.

Uwaga 2.

„W analizie ekonomicznej wykorzystano Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r., podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępny był komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2025 r.”¹

W szeregu miejsc analiz posługiwano się nieaktualnym na dzień złożenia wniosku Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z 2021 roku.

uzasadnienie (§ 3 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Wyniki analizy ekonomicznej zaktualizowano w oparciu o nowy model ekonomiczny dostarczony przez wnioskodawcę, w którym m.in. zaktualizowane zostały wartości użyteczności na podstawie najnowszych danych z 2024 r., obejmujące status progresji choroby (przed i po progresji) i status leczenia (w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia), uwzględniona została względna intensywność dawki (RDI) dla durwalumabu (w poprzedniej wersji RDI przyjęto za atezolizumabem, a także zaktualizowane zostały parametry z NMA (wprowadzono wartości log-HR na podstawie najnowszych danych).

Wyniki analizy ekonomicznej zaktualizowano o najnowszy Komunikat *dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2025 r.* (DGL 2025, dostęp: 24.09.2025), obowiązujące zarządzenia Prezesa NFZ oraz Obwieszczenie MZ. Do niniejszego pisma dołączono nowy model ekonomiczny, uzupełniony o wskazane dane kosztowe. Zaktualizowane wyniki analizy ekonomicznej zaprezentowano w tabelach poniżej. Wyniki analizy wrażliwości i analizy probabilistycznej przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 10.

Analiza ekonomiczna została przygotowana w oparciu o obowiązujące na dzień złożenia wniosku Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2023). Odwołanie do roku 2021 stanowiło jedynie omyłkę pisarską.

¹ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8781.html> [dostęp: 05.09.2025 r.]

Tab. 1. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS (zaktualizowane).

Kategoria	Hetronifly® + ChT	Atezolizumab + ChT	Durwalumab + ChT	ChT	Różnica vs. atezolizumab + ChT	Różnica vs. durwalumab + ChT	Różnica vs. ChT
Koszty leków [zł]							
Koszty podania leków [zł]							
Koszty monitorowania leczenia (w tym opieki terminalnej i PCI) [zł]							
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]							
Koszt całkowity [zł]							
Koszt całkowity dyskontowany [zł]							
LY							
QALY							
QALY dyskontowane							
ICUR [zł/QALY]							

Tab. 2. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS (zaktualizowane).

Kategoria	Hetronifly® + ChT	Atezolizumab + ChT	Durwalumab + ChT	ChT	Różnica vs. atezolizumab + ChT	Różnica vs. durwalumab + ChT	Różnica vs. ChT
Koszty leków [zł]							
Koszty podania leków [zł]							
Koszty monitorowania leczenia (w tym opieki terminalnej i PCI) [zł]							
Koszt zdarzeń niepożądanych [zł]							
Koszt całkowity [zł]							
Koszt całkowity dyskontowany [zł]							

LY							
QALY							
QALY dyskontowane							
ICUR [zł/QALY]							

Tab. 3. Wyniki analizy progowej dla porównania z atezolizumabem: scenariusz podstawowy (zaktualizowane).

Zawartość opakowania	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Liczba mg serplulimabu w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Hetronifly, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 mL						

Tab. 4. Wyniki analizy progowej dla porównania z durwalumabem: scenariusz podstawowy (zaktualizowane).

Zawartość opakowania	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Liczba mg serplulimabu w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Hetronifly, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 mL						

Tab. 5. Wyniki analizy progowej dla porównania z chemioterapią: scenariusz podstawowy (zaktualizowane).

Zawartość opakowania	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Liczba mg serplulimabu w opakowaniu	Limit [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Hetronifly, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 mL						

Uwaga 3.

„W ramach analizy problemu decyzyjnego nie opisano przeciwwskazań do terapii za pomocą wnioskowanej interwencji, tj. składowej chemioterapii, które definiują populację docelową oraz nie opisano technologii opcjonalnych.

uzasadnienie (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Odpowiedź:

W skład chemioterapii skojarzonej z serplulimabem wchodzi karboplatyna i etopozyd, których skojarzenie zostało również wybrane jako komparator dla interwencji wnioskowanej. Poniżej przedstawiono charakterystykę każdej technologii opcjonalnej dla interwencji wnioskowanej: karboplatyny (Carbomedac®), cisplatyny (Cisplatinum Accord®), etopozydu (Etopozyd Accord®), atezolizumabu (Tecentriq®) i durwalumabu (Imfinzi®). Przeciwwskazania do terapii za pomocą wnioskowanej interwencji, tj. składowej chemioterapii, będą zawierać się w opisie przeciwwskazań dla poszczególnych produktów leczonych.

1.1 Charakterystyka komparatora

1.1.1 Karboplatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące karboplatyny opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Carbomedac®. W Tab. 6 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 6 Charakterystyka komparatora względem interwencji wnioskowanej - karboplatyny, będącej składową chemioterapii (ChPL Carbomedac®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Carbomedac®, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., 5 ml. 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg karboplatyny. GTIN: 05909990816156.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny. Kod ATC: L01X A02.
Substancja czynna	Karboplatinum
Dawkowanie	Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nie leczonych pacjentów dorosłych z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m ² powierzchni ciała, jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylną przez 15 - 60 minut. Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym wymaga dostosowania dawki zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.
Droga podania	Wlew dożylny
Mechanizm działania	Produkt leczniczy Carbomedac® jest lekiem przeciwnowotworowym. Karboplatyna wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca implantacji. Techniki elucji alkalicznej oraz badania nad wiązaniami DNA wykazały jakościowo podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany struktury nadspiralnej DNA, które polegają na „efekcie skrócenie DNA”.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	16 listopada 2010 r.
Podmiot odpowiedzialny	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy

1.1.1.1 Zarejestrowane wskazania

Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu następujących nowotworów złośliwych:

- zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego:
 - leczenie pierwszego rzutu,
 - leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami;
- drobnokomórkowy rak płuca.

1.1.1.2 Dawkowanie

Zalecana dawka karboplatyny u wcześniej nieleczonych pacjentów z prawidłową czynnością nerek wynosi 400 mg/m² pc., jako pojedyncza dawka podawana w infuzji dożylną przez 15-60 minut. Alternatywnie, patrz wzór Calverta poniżej:

Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/mL x min) x [GFR mL/min + 25].

W Tab. 7 przedstawiono alternatywny sposób określania dawki karboplatyny.

Tab. 7 Alternatywny sposób określania dawki karboplatyny, będącej składową chemioterapii (ChPL Carboplatin Accord®).

Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/mL x min) x [GFR mL/min + 25]		
Docelowa wartość AUC	Planowana chemioterapia	Status terapeutyczny pacjenta
5-7 mg/mL x min	Monoterapia karboplatyną	Wcześniej nieleczony
4-6 mg/mL x min	Monoterapia karboplatyną	Wcześniej leczony
4-6 mg/mL x min	Karboplatyna plus cyklofosfamid	Wcześniej nieleczony

Uwaga: całkowita dawka karboplatyny, za pomocą wzoru Calverta, obliczana jest w mg, a nie w mg/m² pc. Nie wolno stosować wzoru Calverta u pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli następującymi schematami leczenia:

- mitomycyna C,
- nitrozomocznik,
- leczenie skojarzone doksorubicyną/cyklofosfamidem/cisplatyną,

- leczenie skojarzone 5 lub więcej lekami,
- radioterapia ≥ 4500 radów, zogniskowana w polu o wymiarach 20 x 20 cm lub więcej niż jednym polu.

Leczenie karboplatiną należy przerwać w przypadku guza nie odpowiadającego na leczenie, progresji choroby i (lub) wystąpienia nie tolerowanych działań niepożądanych.

Leczenia nie należy powtarzać przed upływem czterech tygodni od poprzedniego kursu karboplatyny i (lub) zanim liczba neutrofilów wyniesie co najmniej 2 000 komórek/mm³, a liczba płytek krwi co najmniej 100 000 komórek/mm³.

Zaleca się zmniejszenie początkowej dawki o 20-25% w przypadku tych pacjentów, u których występują czynniki ryzyka, takie jak wcześniejsze leczenie powodujące mielosupresję i niski stopień stanu sprawności pacjenta (stan sprawności na poziomie 2-4 punktów według skali ECOG-Zubrod lub poniżej 80 punktów w skali Karnofsky'ego).

W celu dostosowania dawki w przyszłości, zaleca się określenie hematologicznego nadiru za pomocą cotygodniowych badań obrazu krwi podczas początkowych kursów leczenia karboplatiną.

Leczenie skojarzone

Optymalne stosowanie karboplatyny w skojarzeniu z innymi środkami mielosupresyjnymi wymaga dostosowania dawkowania zależnie od obranych zasad leczenia i schematu leczenia.

Sposób podawania

Karboplatinę należy podawać wyłącznie dożylnie.

1.1.1.3 Przeciwwskazania

Karboplatyna jest przeciwwskazana w przypadku:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają,
- ciężka mielosupresja,
- krwawiące guzy,
- jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze,
- pacjenci z występującą w przeszłości ciężką reakcją alergiczną na inne związki zawierające platynę,
- karmienie piersią.

1.1.1.4 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych podano na podstawie zbiorczych danych uzyskanych od 1893 pacjentów poddanych monoterapii karboplatiną oraz na podstawie doświadczeń uzyskanych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Najczęściej występujące działania niepożądane (bardzo często, $\geq 1/10$) występowały w obrębie krwi i układu chłonnego (trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia), żołądka i jelit (wymioty, nudności, ból brzucha) i dotyczyły **nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych** (zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy wynik badań czynnościowych wątroby, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zmniejszone stężenie wapnia we krwi, zmniejszone stężenie magnezu we krwi). Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) raportowano również zakażenia i krwotoki, zaburzenia układu immunologicznego (nadwrażliwość np. wysypka skórna, pokrzywka, rumień, gorączka bez określonej przyczyny lub świąd, reakcje rzekomoanafilaktyczne np. obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, duszność, częstoskurcz, niskie ciśnienie krwi, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, skurcz oskrzeli), zaburzenia układu nerwowego (neuropatia obwodowa, parestezje, osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych, zaburzenia czucia, zmiany smaku), zaburzenia oka (zaburzenia widzenia), zaburzenia ucha i błędnika (ototoksyczność), zaburzenia serca (zaburzenia sercowo-naczyniowe), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (zaburzenia oddychania, choroba tkanki śródmiąższowej płuc, skurcz oskrzeli), zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, zaparcia, zaburzenia ze strony błony śluzowej), zaburzenia skóry (tysienie, zaburzenia skóry), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia nerek i dróg moczowych (zaburzenia układu moczowego-płciowego, hiperurykemia), zaburzenia ogólne (astenia) czy inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, takie jak zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

1.1.1.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

1.1.1.6 Kompetencje personelu

Karboplatyna powinna być stosowana w wyspecjalizowanych ośrodkach wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu substancji czynnych o działaniu przeciwnowotworowym. Wyposażenie diagnostyczne i terapeutyczne powinno być łatwo dostępne w celu prowadzenia terapii i leczenia ewentualnych powikłań. Należy regularnie badać morfologię krwi oraz czynność nerek i wątroby. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać w razie zaobserwowania nieprawidłowej depresji szpiku kostnego lub zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

1.1.2 Cisplatyna

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord®. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 8 Charakterystyka komparatora względem interwencji wnioskowanej - cisplatyny, będącej składową chemioterapii (ChPL Cisplatinum Accord®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Cisplatinum Accord®, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 1 mg cisplatyny.
Kod ATC i nazwa grupy	L01XA01: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny.
Substancja czynna	Cisplatinum
Dawkowanie	Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci. W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania: • pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała (pc.) co 3 do 4 tygodni; • 15 do 20 mg/m² pc. na dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni. Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² pc. lub więcej, raz na 3 do 4 tygodni.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Cisplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym platynę. Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzylańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA. Chociaż głównym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się być hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy, w tym wzmocnienie immunogenności guza, mogą być zaangażowane w jej aktywność przeciwnowotworową. Cisplatyna ma również właściwości immunosupresyjne, zwiększające wrażliwość na promieniowanie i przeciwdrobnoustrojowe. Wydaje się, że cisplatyna nie jest swoista dla cyklu komórkowego ani fazy. Poza komórkami nowotworowymi, tkankami docelowymi są głównie tkanki charakteryzujące się szybką proliferacją komórek, takie jak szpik kostny, błona śluzowa przewodu pokarmowego i gonady.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 stycznia 2011 r.
Podmiot odpowiedzialny	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa

1.1.2.1 Zarejestrowane wskazania

Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:

- zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników,
- zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego,
- zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi,

- zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca,
- zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca.

Cisplatyna jest wskazana w leczeniu raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. Cisplatyna może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej

1.1.2.2 Dawkowanie

Dorośli oraz dzieci i młodzież

Dawka cisplatyny zależy od choroby podstawowej, przewidywanej odpowiedzi na leczenie oraz od tego czy cisplatyna stosowana jest w monoterapii czy jako składnik chemioterapii skojarzonej. Wskazówki dotyczące dawkowania odnoszą się zarówno do dorosłych, jak i dzieci.

W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:

- pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała (pc.) co 3 do 4 tygodni;
- 15 do 20 mg/m² pc. na dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni.

Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² pc. lub więcej, raz na 3 do 4 tygodni.

W leczeniu raka szyjki macicy cisplatynę stosuje się w skojarzeniu z radioterapią lub innymi lekami przeciwnowotworowymi. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m² pc. co tydzień przez 6 tygodni.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego, dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.

Sposób podawania

Cisplatynę w postaci roztworu do infuzji przygotowanego zgodnie z instrukcjami należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 6 do 8 godzin.

1.1.2.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cisplatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne związki zawierające platynę. Cisplatyna powoduje nefrotoksyczność, która może mieć charakter kumulacyjny. Jest zatem przeciwwskazana u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Wykazano również, że cisplatyna ma skumulowane działanie neurotoksyczne (w szczególności ototoksyczne) i nie należy jej podawać pacjentom z wcześniej występującym uszkodzeniem słuchu. Cisplatyna jest również przeciwwskazana u pacjentów z mielosupresją oraz u osób odwodnionych. Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią. Jednoczesne podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane.

1.1.2.4 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (bardzo często, $\geq 1/10$) pojawiającymi się podczas stosowania cisplatyny były **zaburzenia krwi układu chłonnego** (zahamowanie czynności szpiku kostnego, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość) i **zaburzenia metabolizmu i odżywiania** (hiponatremia). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) raportowano także zakażenia i zarażenia pasożytnicze (posocznica), zaburzenia serca (zaburzenia rytmu serca, bradykardia) i zaburzenia naczyniowe (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa). U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

1.1.2.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

1.1.2.6 Kompetencje personelu

Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa w specjalistycznych placówkach w warunkach umożliwiających odpowiednie monitorowanie i nadzór. Powinien być dostępny odpowiedni sprzęt medyczny w celu kontroli reakcji anafilaktycznych.

1.1.3 Etopozyd

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące etopozydu opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Etopozyd Accord®. W Tab. 9 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 9 Charakterystyka komparatora względem interwencji wnioskowanej - etopozydu, będącego składową chemioterapii (ChPL Etopozyd Accord®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Etopozyd Accord®, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 ml roztworu zawiera 20 mg etopozydu. Każda fiołka o pojemności 5 ml zawiera 100 mg etopozydu.
Kod ATC i nazwa grupy	L01C B01, cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny
Substancja czynna	Etoposidum
Dawkowanie	Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku to 50 do 100 mg/m ² pc./dobę (w równoważnikach etopozydu) w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m ² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w

	skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (>10 µg/ml lub wyższych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	03 listopada 2014 r.
Podmiot odpowiedzialny	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa

1.1.3.1 Zarejestrowane wskazania

- Rak jądra: w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawracającego lub opornego na terapię raka jądra u dorosłych.
- Drobnokomórkowy rak płuca (DRP): w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu drobnokomórkowego raka płuc u dorosłych.
- Chłoniak Hodgkina: w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka Hodgkina u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.
- Chłoniak nieziarniczy: w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.
- Ostra białaczka szpikowa: w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu ostrej białaczki szpikowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.
- Ciążowa choroba trofoblastyczna: w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu pierwszego i drugiego rzutu ciąży choroba trofoblastycznej o wysokim ryzyku u dorosłych.
- Rak jajnika: w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu nienabłonkowego raka jajnika u dorosłych. Etopozyd Accord jest wskazany do stosowania w leczeniu opornego na związki platyny nabłonkowego raka jajnika u dorosłych.

1.1.3.2 Dawkowanie

Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku Etopozyd Accord® to 50 do 100 mg/m² pc./dobę (w równoważnikach etopozydu) w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm³, gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%.

Dzieci

Ten produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Ostrzeżenia i środki ostrożności, które należy wziąć pod uwagę przed rozpoczęciem cyklu leczenia

Sposób podawania

Etopozyd podawany jest drogą powolnej infuzji dożyłnej (zwykle przez okres 30 do 60 minut).

1.1.3.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną.
- Laktacja.
- Jednoczesne przyjęcie szczepionki przeciwko żółtej febrze lub innych żywych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością.

1.1.3.4 Działania niepożądane

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią etopozydem. W badaniach klinicznych, w których etopozyd stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej ≥ 450 mg/m² pc., najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia (91%), neutropenia (88%), niedokrwistość (72%), trombocytopenia (23%), astenia (39%), nudności i (lub) wymioty (37%), wypadanie włosów (33%) oraz dreszcze i (lub) gorączka (24%).

W badaniach klinicznych nad etopozydem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu najczęściej ($\geq 1/10$) odnotowano działania niepożądane związane z **zaburzeniami krwi i układu chłonnego** (niedokrwistość, leukopenia, mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia), **żołądka i jelit** (ból brzucha, jadłowstręt, zaparcia, nudności i wymioty), **wątroby i dróg żółciowych** (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej,

zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność), **skóry i tkanki podskórnej** (wypadanie włosów, przebarwienia skóry) oraz **zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** (astenia, złe samopoczucie). Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) raportowano także zakażenia, ostrą białaczkę, reakcje anafilaktyczne, zawroty głowy, zaburzenia serca (arytmia, zawał mięśnia sercowego), zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania leku), żołądka i jelit (biegunka, zapalenie błon śluzowych), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (świąd, wysypka, pokrzywka) czy zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (wynaczynienie, zapalenie żył).

1.1.3.5 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego lub za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

1.1.3.6 Kompetencje personelu

Podawanie etopozydu i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie etopozydu w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Po wznowieniu leczenia za pomocą etopozydu należy zachować ostrożność i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania leku oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.

1.1.4 Atezolizumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące atezolizumabu opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Tecentriq®. W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 10 Charakterystyka komparatora względem interwencji wnioskowanej - atezolizumab (ChPL Tecentriq®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Tecentiq®, 840 mg/1200 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna 14 ml fiolka koncentratu zawiera 840 mg atezolizumabu/jedna 20 ml fiolka koncentratu zawiera 1200 mg
-------------------------------------	---

	atezolizumabu. Po rozcieńczeniu końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić pomiędzy 3,2 mg/ml a 16,8 mg/ml.
Kod ATC i nazwa grupy	L01FF05. Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał monoklonalnych, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka programowanej śmierci komórki typu 1/liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1).
Substancja czynna	Atezolizumabum
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq® wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie. W przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu skojarzonym należy również zapoznać się z pełną informacją dotyczącą pozostałych produktów podawanych w leczeniu skojarzonym.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1) może występować na komórkach guza i (lub) na komórkach układu immunologicznego naciekających guz, przyczyniając się do zahamowania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej w mikrośrodowisku guza. Wiązanie PD-L1 z receptorami PD-1 i B7.1 znajdującymi się na komórkach T i komórkach prezentujących antygen hamuje cytotoksyczne działanie limfocytów T, proliferację limfocytów T i wytwarzanie cytokin. Atezolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 (IgG1), o zmodyfikowanym regionie Fc, które wiążąc się bezpośrednio z PD-L1 zapewnia podwójną 108 blokadę dla receptorów PD-1 i B7.1 i uwalnia zahamowaną odpowiedź immunologiczną występującą za pośrednictwem PD-L1/PD-1, w tym reaktywację przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej bez wywoływania działań cytotoksycznych zależnych od przeciwciał. Atezolizumab nie wpływa na interakcję PD-L2/PD-1, co pozwala na utrzymywanie się sygnałów hamujących występujących za pośrednictwem PD-L2/PD-1.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21 września 2017 r.
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy

1.1.4.1 Zarejestrowane wskazania

- Rak urotelialny (ang. *urothelial carcinoma*, UC)

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami:

- po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodne platyny,
- u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$.

- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) we wczesnym stadium

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany jako leczenie adiuwantowe po całkowitej resekcji i chemioterapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu, u których w tkance nowotworowej ekspresja PD-L1 wynosi $\geq 50\%$ na komórkach guza (ang. *tumour cells*, TC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK (kryteria doboru).

- Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Tecentriq®, w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną, jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami. U pacjentów z NDRP z mutacją EGFR lub z ALK-dodatnim NDRP produkt leczniczy Tecentriq w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie.

Produkt leczniczy Tecentriq® w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatiną jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z niepłaskonabłonkowym NDRP z przerzutami, u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP z przerzutami, z ekspresją PD-L1 $\geq 50\%$ na komórkach guza (TC) lub $\geq 10\%$ na komórkach immunologicznych naciekających guz (ang. *immune cells*, IC) oraz u których nie wykryto mutacji EGFR ani rearanżacji ALK.

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny (kryteria doboru).

Produkt leczniczy Tecentriq® w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z NDRP miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją EGFR lub ALK-dodatnim NDRP przed leczeniem produktem Tecentriq powinni otrzymać również terapie ukierunkowane molekularnie.

- Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

Produkt leczniczy Tecentriq®, w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w chorobie rozległej (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC).

- Potrójnie ujemny rak piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC)

Produkt leczniczy Tecentriq® w skojarzeniu z nab-paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym potrójnie ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z ekspresją PD-L1 na komórkach immunologicznych naciekających guz (IC) $\geq 1\%$, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsianej.

- Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

Produkt leczniczy Tecentriq®, w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nieresekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego.

1.1.4.2 Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Tecentriq® wynosi albo 840 mg podawana we wlewie dożylnym co dwa tygodnie, albo 1200 mg podawana we wlewie dożylnym co trzy tygodnie lub 1680 mg podawana we wlewie dożylnym co cztery tygodnie. W przypadku stosowania produktu leczniczego Tecentriq® w leczeniu skojarzonym należy również zapoznać się z pełną

informacją dotyczącą pozostałych produktów podawanych w leczeniu skojarzonym. W poniższej tabeli przedstawiono zalecane dawkowanie atezolizumabu (Tecentriq®) we wlewie dożylnym.

Tab. 11 Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Tecentriq® we wlewie dożylnym (ChPL Tecentriq®).

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania	Czas trwania leczenia
Monoterapia produktem leczniczym Tecentriq®		
Leczenie pierwszego rzutu w raku urotelialnym	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie pierwszego rzutu w niedrobnokomórkowym raku płuca z przerzutami		
Leczenie pierwszego rzutu w niedrobnokomórkowym raku u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia opartego na pochodnych platyny		
Niedrobnokomórkowy rak we wczesnym stadium	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie	1 rok lub do czasu wystąpienia nawrotu choroby, lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Nie badano czasu trwania leczenia dłuższego niż 1 rok.
Leczenie drugiego rzutu w raku urotelialnym	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie drugiego rzutu w niedrobnokomórkowym raku		
Terapia skojarzona produktem leczniczym Tecentriq®		
Leczenie pierwszego rzutu w nieplaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym raku w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatiną	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq® powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli): Bewacyzumab, paklitaksel, a następnie karboplatyna są podawane co 3 tygodnie. Faza leczenia podtrzymującego (bez chemioterapii): Bewacyzumab co 3 tygodnie.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Leczenie pierwszego rzutu w nieplaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym raku w skojarzeniu z nabpaktakselem i karboplatiną	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq® powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq

	Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery lub sześć cykli): Nab-paklitaksel lub karboplatyna są podawane w 1. dniu; dodatkowo nab-paklitaksel jest podawany w dniach 8. i 15. każdego 3-tygodniowego cyklu.	po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Leczenie pierwszego rzutu w drobnokomórkowym raku w chorobie rozległej w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem	Fazy leczenia indukcyjnego i podtrzymującego: • 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq® powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Faza leczenia indukcyjnego produktami leczniczymi stosowanymi w terapii skojarzonej (cztery cykle): Karboplatyna, a następnie etopozyd są podawane w 1. dniu; etopozyd jest także podawany w dniach 2. i 3. każdego 3-tygodniowego cyklu.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności. Obserwowano nietypowe odpowiedzi (np. początkową progresję choroby, po której nastąpiło zmniejszenie guza) podczas kontynuacji leczenia produktem leczniczym Tecentriq® po wystąpieniu progresji choroby. O ewentualnej kontynuacji leczenia po wystąpieniu progresji decyduje lekarz.
Leczenie pierwszego rzutu w nieresekcyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym raku piersi w skojarzeniu z nabpaklitakselem	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq® powinien być podawany przed nab-paklitakselem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Nab-paklitaksel powinien być podawany w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu.	Do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności
Leczenie zaawansowanego lub nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego w skojarzeniu z bewacyzumabem	• 840 mg co 2 tygodnie lub • 1200 mg co 3 tygodnie lub • 1680 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq® powinien być podawany przed bewacyzumabem, jeśli jest podawany tego samego dnia. Bewacyzumab powinien być podawany w dawce 15 mg/kg masy ciała (mc.) co 3 tygodnie	Do czasu utraty korzyści klinicznej lub do wystąpienia niemożliwej do opanowania toksyczności.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli doszło do pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Tecentriq®, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe. Trzeba dostosować schemat podawania leku, aby zachować właściwe odstępy czasowe pomiędzy dawkami.

Modyfikacje dawki podczas leczenia

Zmniejszanie dawki produktu leczniczego Tecentriq® nie jest zalecane.

Sposób podawania

Ważne, aby przed podaniem produktu leczniczego sprawdzić etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego albo do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami.

Produkt leczniczy Tecentriq® w postaci do podawania dożylnego nie jest przeznaczony do podawania podskórnego i powinien być podawany wyłącznie w infuzji dożylnej. Infuzji nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Pacjenci otrzymujący obecnie produkt leczniczy Tecentriq® w postaci infuzji dożylnej mogą go zmienić na atezolizumab w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych i na odwrót. Początkowa dawka produktu leczniczego Tecentriq® w postaci infuzji dożylnej musi być podana przez 60 minut. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, wszystkie kolejne infuzje można podawać przez 30 minut.

1.1.4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na atezolizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), L-histydyna, kwas octowy, L-metionina, polisorbat 20 (E 432), sacharoza, woda do wstrzykiwań.

1.1.4.4 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu w monoterapii określono w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od 5 039 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (>10%) należało uczucie zmęczenia (29,3%), zmniejszony apetyt (20,1%), wysypka (19,7%), nudności (18,8%), kaszel (18,2%), biegunka (18,1%), gorączka (17,9%), duszność (16,6%), bóle stawów (16,2%), świąd (13,3%), osłabienie (13%), ból pleców (12,2%), wymioty (11,7%), zakażenie układu moczowego (11,0%) i ból głowy (10,2%).

Bezpieczeństwo stosowania atezolizumabu podawanego w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi było oceniane u 4 535 pacjentów z wieloma typami guzów. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥20%) należały: niedokrwistość (36,8%), neutropenia (36,6%), nudności (35,5%), uczucie zmęczenia (33,1%), łysienie (28,1%), wysypka (27,8%), biegunka (27,6%), małopłytkowość (27,1%), zaparcie (25,8%), zmniejszony apetyt (24,7%), neuropatia obwodowa (24,4%).

1.1.4.5 Monitorowanie stosowania technologii

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

1.1.4.6 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.

1.1.5 Durwalumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące durwalumabu opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imfinzi®. W Tab. 12 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 12 Charakterystyka komparatora względem interwencji wnioskowanej - durwalumab (ChPL Imfinzi®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Imfinzi®, 50 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. 1 fiolka z 2,4 ml koncentratu zawiera 120 mg durwalumabu.
Kod ATC i nazwa grupy	L01FF03, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciała - lek, inhibitory PD-1/PD-L1 (białka 1/ligandu 1 programowanej śmierci komórki)
Substancja czynna	Durwalumab
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Imfinzi® w leczeniu skojarzonym to 1 500 mg w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Pacjenci z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek Imfinzi® w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Durwalumab (Imfinzi®) jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), które selektywnie blokuje interakcję PD-L1 z PD-1 i CD80. Durwalumab nie indukuje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cell-mediated cytotoxicity</i> , ADCC). Selektywna blokada interakcji PD-L1/PD-1 i PD-L1/CD80 wzmacnia odpowiedzi przeciwnowotworowe układu immunologicznego i zwiększa aktywację limfocytów T.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21 września 2018 r.
Podmiot odpowiedzialny	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja

1.1.5.1 Zarejestrowane wskazania

- Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Produkt leczniczy Imfinzi® w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego NDRP u dorosłych pacjentów, u których stwierdza się

ekspresję PD-L1 na $\geq 1\%$ komórek nowotworowych oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny.

Produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z NDRP w stadium rozsiewu, przy jednoczesnym braku mutacji aktywującej w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, *EGFR*) lub mutacji genu kinazy chłoniaka anaplastycznego (ang. *anaplastic lymphoma kinase*, *ALK*).

- Drobnokomórkowy rak płuca (DRP)

Produkt leczniczy Imfinzi® w monoterapii jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny.

Produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z etopozydem i karboplatiną lub cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca.

- Rak dróg żółciowych

Produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z nieoperacyjnym lub rozsianym rakiem dróg żółciowych.

- Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*, *HCC*)

Produkt leczniczy Imfinzi® w monoterapii jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u osób dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.

Produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych z zaawansowanym lub nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym.

- Rak endometrium

Produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w pierwszej linii leczenia osób dorosłych z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, którzy kwalifikują się do terapii systemowej, po którym następuje leczenie podtrzymujące:

- produktem Imfinzi® w monoterapii w raku endometrium z zaburzeniami w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair deficient*, *dMMR*),
- produktem Imfinzi® w skojarzeniu z olaparybem w raku endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, *pMMR*).

1.1.5.2 Dawkowanie

Produkt leczniczy Imfinzi® jest podawany w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę. W przypadku podawania leku Imfinzi® w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktów leczniczych w celu

uzyskania dalszych informacji. Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii i w leczeniu skojarzonym podano w poniższej tabeli.

Tab. 13 Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii i w leczeniu skojarzonym (ChPL Imfinzi®).

Wskazanie	Zalecana dawka i schemat dawkowania Imfinzi®	Czas trwania leczenia
Monoterapia		
Miejscowo zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca	10 mg/kg mc. co 2 tygodnie lub 1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 miesięcy ^b
Ograniczony drobnokomórkowy rak płuca	1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 24 miesięcy
Rak wątrobowokomórkowy	1 500 mg co 4 tygodnie ^a	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
Leczenie skojarzone		
Operacyjny niedrobnokomórkowy rak płuca	1 500 mg ^c w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie przez maksymalnie 4 cykle przed operacją chirurgiczną, a następnie 1 500 mg w monoterapii co 4 tygodnie przez maksymalnie 12 cykli po operacji chirurgicznej.	Faza leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby wykluczającej przeprowadzenie definitywnej operacji chirurgicznej lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych. Faza leczenia adjuwantowego: do wystąpienia nawrotu, niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych lub maksymalnie przez 12 cykli po operacji chirurgicznej
Niedrobnokomórkowy rak płuca z przerzutami	Podczas chemioterapii pochodnymi platyny: 1 500 mg ^d w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg ^d i chemioterapią opartą na pochodnych platyny co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle (12 tygodni). Po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii i leczenie podtrzymujące pemetreksedem w zależności od wyników badania histologicznego ^e co 4 tygodnie. Piątą dawkę 75 mg tremelimumabu ^{f,g} należy podać w 16. tygodniu wraz z produktem Imfinzi®	Do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności
Rozległy drobnokomórkowy rak płuca	1 500 mg ^h w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
Rak dróg żółciowych	1 500 mg ⁱ w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) maksymalnie przez 8 cykli, a następnie 1 500 mg co 4 tygodnie w monoterapii	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych

Rak wątrobowokomórkowy	Imfinzi® w dawce 1 500 mg ^j podawany w skojarzeniu z 300 mg ^j tremelimumabu w pojedynczej dawce w 1 dniu/1 cyklu, a następnie Imfinzi® w monoterapii co 4 tygodnie	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych
Rak endometrium	1 120 mg w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksemem co 3 tygodnie (21 dni) przez minimum 4 do 6 cykli, a następnie Imfinzi® w dawce 1 500 mg ^k co 4 tygodnie w monoterapii (pacjentki dMMR) lub w skojarzeniu z olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę (pacjentki pMMR)	Do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności
Rak pęcherza moczowego naciekający warstwę mięśniową	1 500 mg ^l w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie przez 4 cykle przed operacją, a następnie w dawce 1 500 mg ^l co 4 tygodnie w monoterapii przez maksymalnie 8 cykli po operacji	Faza leczenia neoadjuwantowego: do wystąpienia progresji choroby, która wyklucza definitywne leczenie chirurgiczne lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Faza leczenia adjuwantowego: do wystąpienia nawrotu, niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub maksymalnie przez 8 cykli po operacji

^a Pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 20 mg/kg co 4 tygodnie produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. ^b Zaleca się kontynuowanie leczenia u klinicznie stabilnych pacjentów ze wstępnymi danymi świadczącymi o progresji choroby aż do czasu, gdy progresja choroby zostanie potwierdzona. ^c Pacjenci z operacyjnym NDRP i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać dawkowanie produktu leczniczego Imfinzi® dostosowane do masy ciała wynoszące 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny dawka wynosi 20 mg/kg mc. co 3 tygodnie (21 dni) przed operacją chirurgiczną, a następnie w monoterapii dawka wynosi 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie po operacji chirurgicznej aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. ^d Pacjenci z NDRP z przerzutami i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 20 mg/kg mc. produktu leczniczego Imfinzi® aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg. Pacjenci z masą ciała 34 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 1 mg/kg mc. tremelimumabu aż masa ciała wzrośnie powyżej 34 kg. ^e Rozważyć podanie dawki podtrzymującej pemetreksedu pacjentom z rakiem niepłaskonabłonkowym, którzy byli leczeni pemetreksesem i karboplatiną/cisplatyną w fazie chemioterapii opartej na pochodnych platyny. ^f W przypadku opóźnienia (opóźnień) podania dawki, piątą dawkę tremelimumabu można podać później niż w tygodniu 16., wraz z produktem leczniczym Imfinzi®. ^g Jeśli pacjenci otrzymają mniej niż 4 cykle chemioterapii opartej na pochodnych platyny, pozostałe cykle leczenia tremelimumabem (do łącznej liczby 5) wraz z produktem IMFINZI należy podać podczas kontynuacji leczenia po zakończeniu chemioterapii pochodnymi platyny. ^h Pacjenci z rozległym DRP i masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek Imfinzi® w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 30 kg. ⁱ Pacjenci z RDŻ i masą ciała 36 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek Imfinzi® w dawce dostosowanej do masy ciała wynoszącej 20 mg/kg mc. W skojarzeniu z chemioterapią dawkę podawać co 3 tygodnie (21 dni), a następnie podawać dawkę 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie w monoterapii do czasu zwiększenia masy ciała do wartości przekraczającej 36 kg. ^j Pacjenci z HCC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego Imfinzi® do czasu, gdy ich masa ciała wzrośnie do wartości powyżej 30 kg. Pacjenci o masie ciała 40 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 4 mg/kg mc. tremelimumabu do czasu, gdy ich masa ciała wzrośnie do wartości powyżej 40 kg. ^k Pacjentki z rakiem endometrium o masie ciała 30 kg lub mniejszej w fazie leczenia podtrzymującego muszą otrzymywać dawkę zależną od masy ciała, odpowiadającą 20 mg/kg mc. produktu leczniczego Imfinzi® do czasu, gdy ich masa ciała wzrośnie do wartości powyżej 30 kg. ^l Pacjenci z MIBC o masie ciała 30 kg lub mniejszej muszą otrzymywać dawkę produktu Imfinzi® zależną od masy ciała w wysokości 20 mg/kg mc.

Nie zaleca się zwiększania lub zmniejszania dawki. Może zajść konieczność wstrzymania podawania leku lub zakończenia leczenia w zależności od indywidualnie określonego bezpieczeństwa stosowania i tolerancji.

Imfinzi® w skojarzeniu z chemioterapią

Gdy Imfinzi® jest podawany w skojarzeniu z chemioterapią należy podać produkt Imfinzi® przed podaniem chemioterapii w tym samym dniu.

Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Podając produkt leczniczy Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny, tremelimumab podaje się jako pierwszy, następnie produkt leczniczy Imfinzi®, a potem chemioterapię opartą na pochodnych platyny w dniu podania leków. Podając produkt Imfinzi® w skojarzeniu z piątą dawką tremelimumabu i leczeniem podtrzymującym pemetreksedem w tygodniu 16., w dniu podania leków tremelimumab należy podać jako pierwszy, następnie produkt leczniczy Imfinzi®, a potem leczenie podtrzymujące pemetreksedem.

Imfinzi®, tremelimumab i chemioterapię opartą na pochodnych platyny podaje się w osobnych wlewach dożylnych. Imfinzi® i tremelimumab są podawane przez 1 godzinę każdy. Należy zastosować osobne worki i filtry infuzyjne do każdego wlewu.

Podczas cyklu 1., po podaniu tremelimumabu podaje się produkt Imfinzi®, rozpoczynając po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu tremelimumabu. Podawanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny powinno rozpocząć się po około 1 godzinie (maksymalnie 2 godzinach) od zakończenia wlewu produktu IMFINZI. Jeśli nie występują znamienne klinicznie obawy w trakcie 1. cyklu, wówczas w zależności od uznania lekarza, w kolejnych cyklach produkt Imfinzi® można podawać bezpośrednio po podaniu tremelimumabu, a okres między zakończeniem wlewu produktu IMFINZI a rozpoczęciem chemioterapii można skrócić do 30 minut.

Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem

W przypadku nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, podając produkt Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem, należy podać tremelimumab przed podaniem produktu Imfinzi® w tym samym dniu. Produkt leczniczy Imfinzi® i tremelimumab podaje się w osobnych wlewach dożylnych.

1.1.5.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (substancje czynne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, trehaloza dwuwodna, polisorbat 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

1.1.5.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa - Imfinzi® w monoterapii

Bezpieczeństwo produktu Imfinzi® stosowanego w monoterapii opiera się na danych zbiorczych pochodzących od 4 045 pacjentów z licznymi rodzajami guzów. Produkt Imfinzi® podawano w dawce 10 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie, 20 mg/kg masy ciała co 4 tygodnie lub 1500 mg co 4 tygodnie.

Najczęstszymi (>10%) działaniami niepożądanymi były: kaszel/mokry kaszel (18,7%), biegunka (16,1%), wysypka (15,5%), ból stawów (13,8%), gorączka (13,0%), ból brzucha

(13,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (12,1%), świąd (11,4%) oraz niedoczynność tarczycy (10,9%). Najczęstszymi (>2%) działaniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia według NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) było zapalenie płuc (3,6%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,9%).

Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zostało zakończone z powodu działań niepożądanych u 3,7% pacjentów. Najczęstszym działaniem niepożądanym prowadzącym do zakończenia leczenia było zapalenie pęcherzyków płucnych (0,9%) i zapalenie płuc (0,7%). Stosowanie produktu leczniczego Imfinzi® zostało opóźnione lub przerwane z powodu działań niepożądanych u 13,0% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do opóźnienia lub przerwania leczenia były: zapalenie płuc (2,2%) i zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,2%).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa - Imfinzi® w skojarzeniu z tremelimumabem w dawce 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny

Bezpieczeństwo stosowania produktu Imfinzi® podawanego w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opiera się na danych pochodzących od 330 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozsiewu. Najczęstszymi (>20%) działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (49,7%), nudności (41,5%), neutropenia (41,2%), uczucie zmęczenia (36,1%), wysypka (25,8%), małopłytkowość (24,5%) i biegunka (21,5%). Najczęstszymi (>2%) działaniami niepożądanymi ≥ 3 . stopnia według NCI CTCAE były: neutropenia (23,9%), niedokrwistość (20,6%), zapalenie płuc (9,4%), małopłytkowość (8,2%), leukopenia (5,5%), uczucie zmęczenia (5,2%), zwiększenie aktywności lipazy (3,9%), zwiększenie aktywności amylazy (3,6%), gorączka neutropeniczna (2,4%), zapalenie jelita grubego (2,1%) oraz zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (2,1%).

Leczenie produktem leczniczym Imfinzi® zakończono z powodu działań niepożądanych u 8,5% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (2,1%) i zapalenie jelita grubego (1,2%). Leczenie produktem leczniczym Imfinzi® zostało przerwane z powodu działań niepożądanych u 49,4% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: neutropenia (16,1%), niedokrwistość (10,3%), małopłytkowość (7,3%), leukopenia (5,8%), zapalenie płuc (5,2%), zwiększenie aktywności transaminazy asparaginianowej/zwiększenie aktywności transaminazy alaninowej (4,8%), zapalenie jelita grubego (3,3%) i zapalenie pęcherzyków płucnych (3,3%).

1.1.5.5 Monitorowanie stosowania technologii

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

1.1.5.6 Kompetencje personelu

Leczenie musi być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu przeciwnowotworowym.

Uwaga 4.

„W AKL nie wskazano wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a oraz b. Powyższe dotyczy braku włączenia do analizy poniższych przeglądów systematycznych:

Wang C, Yang C, Zhao W, Zhang R, Xuan T, Li J. *Efficacy and safety of immunotherapy or antiangiogenic agent-based treatment strategies versus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: a network meta-analysis*. *Front Pharmacol*. 2025 Jun 9;16:1539246. doi: 10.3389/fphar.2025.1539246. PMID: 40552156; PMCID: PMC12183167.

Zhang T, Li W, Diwu D, Chen L, Chen X, Wang H. *Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis*. *Front Immunol*. 2023 Jun 26;14:1197044. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197044. PMID: 37435087; PMCID: PMC10331819.

uzasadnienie (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono opis przeglądu Wang 2025, opublikowanego po dane złożenia wniosku oraz przeglądu Zhang 2023, które spełniło kryteria włączenia do analizy po przeprowadzeniu ponownej weryfikacji.

Oba zakwalifikowane do analizy przeglądy obejmowały jedynie badania randomizowane (ang. *randomised clinical trials*, RCT). Do przeglądu Wang 2025 włączono 13 badań, obejmujących łącznie 6 822 pacjentów a w przeglądzie Zhang 2023 uwzględniono 9 badań, w których wzięło udział 4 352 pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rozległym stadium drobnokomórkowego raka płuca, którzy nie otrzymali wcześniej żadnego leczenia. Schematy leczenia skojarzonego w badaniach obejmowały: ipilimumab, durwalumab, adebrelimab, atezolizumab, niwolumab, socazolimab, pembrolizumab, serplulimab, tislelizumab, toripalimab, durwalumab + tremelimumab, tiragolumab + atezolizumab, benmelstobart + anlotynib, bewacyzumab + atezolizumab, anlotynib, bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią. Każdy z przeglądów systematycznych obejmował jakościową i ilościową syntezę wyników (metaanalizy proste lub sieciowe).

W ramach oceny skuteczności w badaniach oceniano przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR). Ocena bezpieczeństwa obejmowała ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 3. lub wyższym stopniu nasilenia.

Wyniki metaanaliz z poszczególnych badań wtórnych prezentowane były jako współczynnik ryzyka (HR) i iloraz szans (OR) dla zmiennych dychotomicznych. Zgodnie z przyjętymi w analizie komparatorami, dane ekstrahowano wyłącznie dla wyników porównania chemioimmunoterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii oraz serplulimabu względem atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Wyniki metaanaliz, o ile było to możliwe, uzupełniano o ocenę heterogeniczność badań włączonych do danej metaanalizy. W obu zidentyfikowanych wykorzystano dane z badania ASTRUM-005 dla oceny

serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią, z badania IMpower133 dla atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią oraz z badania CASPIAN dla durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Dla ułatwienia grupę pacjentów stosujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią nazywano „pacjentami stosującymi serplulimab + CT”, pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią nazywano „pacjentami stosującymi atezolizumab + CT” a pacjentów stosujących durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią - „pacjentami otrzymującymi durwalumab + CT”.

Charakterystykę zidentyfikowanych przeglądów systematycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Charakterystyka odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Wang 2025 Źródło finansowania: Clinical Research Center Grant of Shandong University, the Natural Science Foundation of Shandong Province, the Beijing Science and Technology Innovation Medical Development Foundation, the Wu Jieping Medical Foundation.	Cel: Ocena i porównanie skuteczności i bezpieczeństwa strategii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym z udziałem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICI) lub leków antyangiogennych. Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: Pubmed, Embase, Web of Science, clinicaltrials.gov. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do stycznia 2020 roku.	Populacja: Pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium, nie przyjmujący wcześniej żadnego leczenia. Porównane interwencje: ipilimumab + chemioterapia, durwalumab + chemioterapia, adebrelimab + chemioterapia, atezolizumab + chemioterapia, pembrolizumab + chemioterapia, serplulimab + chemioterapia, tislelizumab + chemioterapia, toripalimab + chemioterapia, durwalumab + tremelimumab + chemioterapia, tiragolumab + atezolizumab + chemioterapia, benmelstobart + anlotynib + chemioterapia, bewacyzumab + atezolizumab + chemioterapia, anlotynib + chemioterapia oraz bewacyzumab + chemioterapia. Punkty końcowe: • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), • zdarzenia niepożądane o ≥ 3. stopniu nasilenia. Metodyka włączonych badań: prospektywne badania RCT, III fazy, kontrolowane.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 13 badań RCT, z udziałem 6 822 pacjentów.	12/16 pkt. Przegląd niskiej jakości
Zhang 2023 Źródło finansowania: Cuiying Scientific and Technological Innovation Program of Lanzhou University	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa skojarzenia immunoterapii pierwszego rzutu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium.	Populacja: Pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium, nie przyjmujący wcześniej żadnego leczenia. Porównane interwencje: ipilimumab + chemioterapia, atezolizumab + chemioterapia, durwalumab + tremelimumab + chemioterapia,	Włączone badania: Do przeglądu włączono 13 badań RCT, z udziałem 4 352 pacjentów.	12/16 pkt. Przegląd niskiej jakości

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Włączone badania	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
Second Hospital (No. CY2020-BJ07), Cuiying Scientific Training Program for Undergraduates of Lanzhou University Second Hospital (No. CYXZ2021-68).	Synteza wyników: jakościowa i ilościowa. Przeszukane bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library, Scopus, Google Scholars, clinicaltrials.gov. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: brak informacji.	durwalumab + chemioterapia, pembrolizumab + chemioterapia, adebrelimab + chemioterapia, serplulimab + chemioterapia, tiragolumab + atezolizumab + chemioterapia, niwolumab + chemioterapia. Punkty końcowe: • przeżycie całkowite (OS), • przeżycie wolne od progresji (PFS), • odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), • zdarzenia niepożądane o ≥ 3. stopniu nasilenia. Metodyka włączonych badań: prospektywne badania RCT, III lub II fazy, kontrolowane.		

Wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność terapii serplulimabem (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium została oceniona na podstawie 2 dodatkowych przeglądów systematycznych z metaanalizą. W analizach uwzględniano porównanie wszystkich obecnie dostępnych schematów terapeutycznych, w tym terapii skojarzonych opartych na immunoterapii i chemioterapii, jednak w niniejszej analizie uwzględnione jedynie ogólną ocenę chemioimmunoterapii względem chemioterapii (placebo) oraz porównanie serplulimabu względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabu i durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa oceniano:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR),
- zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Dla ułatwienia grupę pacjentów stosujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią nazywano „pacjentami stosującymi serplulimab + CT”, pacjentów otrzymujących atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią nazywano „pacjentami stosującymi atezolizumab + CT” a pacjentów stosujących durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią - „pacjentami otrzymującymi durwalumab + CT”.

Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)

- Immunochemioterapia vs chemioterapia

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii pod kątem przeżycia całkowitego (OS) oceniono w obu przeglądach systematycznych z metaanalizą (Wang 2025, Zhang 2023).

Wang 2025: Zastosowanie serplulimabu + CT wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z chemioterapią, a tym samym zmniejszone ryzyko zgonu o 37% (HR=0,63; 95%CI: 0,49-0,81).

Zhang 2023: Dodanie dowolnej immunoterapii (z wyjątkiem imilimumabu oraz atezolizumabu w skojarzeniu z tyragolumabem) do CT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z placebo (chemioterapią). Stwierdzono, że serplulimab + CT przynosi najlepsze korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z placebo (chemioterapią) spośród wszystkich analizowanych schematów terapeutycznych (HR=0,63, 95% CI: 0,49-0,81).

- Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią pod

kątem przeżycia całkowitego (OS) oceniono w obu przeglądach systematycznych (Wang 2023, Zhang 2023).

Wang 2025: Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w czasie przeżycia całkowitego w przypadku leczenia serplulimabem + CT w porównaniu do terapii atezolizumabem + CT (HR=0,83; 95% CI: 0,59-1,16) i durwalumabem + CT (HR=0,84; 95% CI: 0,61-1,15).

Zhang 2023: Dodanie serplulimabu do CT wykazało zauważalną ale nieistotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu z atezolizumabem + CT (HR=0,90; 95% CI: 0,62; 1,30) oraz w porównaniu z durwalumabem + CT (HR=0,89; 95% CI: 0,65; 1,22).

W Tab. 15 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Tab. 15 Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: przeżycie całkowite (OS).

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs chemioterapia				
Wang 2025	Serplulimab + CT vs CT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,49; 0,81]	bd
Zhang 2023	Serplulimab + CT vs placebo (CT)	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,49; 0,81]	bd
Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią				
Wang 2025	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	HR=0,83 [95% CI: 0,59; 1,16]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	HR=0,84 [95% CI: 0,61; 1,15]	Bd
Zhang 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	HR=0,90 [95% CI: 0,62; 1,30]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	HR=0,89 [95% CI: 0,65; 1,22]	Bd

Przeżycie wolne od progresji (ang. *Progression-free survival*, PFS)

- Immunochemioterapia vs chemioterapia

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii pod kątem przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniono w obu przeglądach systematycznych z metaanalizą (Wang 2025, Zhang 2023).

Wang 2025: Zastosowanie serplulimabu + CT wykazało statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z chemioterapią, a tym samym zmniejszone ryzyko progresji lub zgonu o 52% (HR=0,48; 95%CI: 0,39-0,6).

Zhang 2023: Dodanie dowolnej immunoterapii (z wyjątkiem durwalumabu w skojarzeniu z tremelimumabem i atezolizumabu w skojarzeniu z tiragolumabem) do CT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z placebo (chemioterapią). Stwierdzono, że serplulimab + CT przynosi najlepsze korzyści w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z placebo (chemioterapią) spośród wszystkich analizowanych schematów terapeutycznych (HR=0,47, 95% CI: 0,38-0,59).

- Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią pod kątem przeżycia wolnego od progresji (PFS) oceniono w obu przeglądach systematycznych (Wang 2023, Zhang 2023).

Wang 2025: Leczenie serplulimabem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu do terapii atezolizumabem + CT (HR=0,63; 95% CI: 0,46-0,84) i durwalumabem + CT (HR=0,60; 95% CI: 0,45-0,80).

Zhang 2023: Dodanie serplulimabu do CT wykazało istotną statystycznie poprawę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w porównaniu z atezolizumabem + CT (HR=0,61; 95% CI: 0,45-0,83) oraz w porównaniu z durwalumabem + CT (HR=0,59; 95% CI: 0,44-0,78).

W Tab. 16 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Tab. 16 Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: przeżycie wolne od progresji (PFS).

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs chemioterapia				
Wang 2025	Serplulimab + CT vs CT	RCT	HR=0,48 [95% CI: 0,39; 0,60]	bd
Zhang 2023	Serplulimab + CT vs placebo (CT)	RCT	HR=0,47 [95% CI: 0,38-0,59]	bd
Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią				
Wang 2025	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	HR=0,63 [95% CI: 0,46; 0,84]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	HR=0,60 [95% CI: 0,45; 0,80]	Bd
Zhang 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	HR=0,61 [95% CI: 0,45; 0,83]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	HR=0,59 [95% CI: 0,44; 0,78]	Bd

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*, ORR)

• Immunochemioterapia vs chemioterapia

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii pod kątem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniono w obu przeglądach systematycznych z metaanalizą (Wang 2025, Zhang 2023).

Wang 2025: Zastosowanie serplulimabu + CT wykazało statystycznie istotną poprawę wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z chemioterapią (OR=1,70; 95% CI: 1,15-2,53).

Zhang 2023: Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku obiektywnych odpowiedzi na leczenie przy dodaniu immunoterapii do CT w porównaniu z chemioterapią. Skojarzenie serplulimabu z CT również nie wiązało się z poprawą wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z chemioterapią (OR=0,59; 95% CI: 0,24; 1,47).

• Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią pod kątem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniono w obu przeglądach systematycznych (Wang 2023, Zhang 2023).

Wang 2025: Leczenie serplulimabem wiązało się z istotną statystycznie poprawą wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu do terapii atezolizumabem + CT (OR=2,04; 95% CI: 1,15-3,57) i brakiem istotnych statystycznie różnic w porównaniu z durwalumabem + CT (HR=1,67; 95% CI: 0,99-2,86).

Zhang 2023: Dodanie serplulimabu do CT wykazało nieistotną statystycznie poprawę wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) w porównaniu z atezolizumabem + CT (OR=0,49; 95% CI: 0,13; 1,80) oraz w porównaniu z durwalumabem + CT (OR=0,91; 95% CI: 0,26; 3,30).

W Tab. 17 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Tab. 17 Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR).

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs chemioterapia				
Wang 2025	Serplulimab + CT vs CT	RCT	OR=1,70 [95% CI: 1,15-2,53]	bd
Zhang 2023	Serplulimab + CT vs placebo (CT)	RCT	OR=0,59 [95% CI: 0,24-1,47]	bd
Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią				

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Wang 2025	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	OR=2,04 [95% CI: 1,15; 3,57]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	OR=1,67 [95% CI: 0,99; 2,86]	Bd
Zhang 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	OR=0,49 [95% CI: 0,13; 1,80]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	OR=0,91 [95% CI: 0,26; 3,30]	Bd

Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu zaawansowania (ang. *adverse events*, AE)

- Immunochemioterapia vs chemioterapia

Porównanie immunochemioterapii opartej na serplulimabie względem chemioterapii pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia (AE) oceniono w obu przeglądach systematycznych z metaanalizą (Wang 2025, Zhang 2023).

Wang 2025: Zastosowanie serplulimabu + CT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia w porównaniu z chemioterapią (OR=1,17; 95% CI: 0,75-1,81).

Zhang 2023: Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia przy dodaniu immunoterapii do CT w porównaniu z chemioterapią. Skojarzenie serplulimabu z CT również nie wiązało się z poprawą wskaźnika obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z chemioterapią (OR=0,77; 95% CI: 0,21; 2,77).

- Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią

Porównanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią względem wybranych komparatorów, tj. atezolizumabem lub durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią pod kątem częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia oceniono w obu przeglądach systematycznych (Wang 2023, Zhang 2023).

Wang 2025: Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia pomiędzy leczeniem serplulimabem + CT w porównaniu do terapii atezolizumabem + CT (OR=1,12; 95% CI: 0,61-2,08) ani w porównaniu z durwalumabem + CT (OR=1,19; 95% CI: 0,68-2,08).

Zhang 2023: Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia przy dodaniu serplulimabu do CT w porównaniu z atezolizumabem + CT (OR=0,80; 95% CI: 0,13-4,89) oraz w porównaniu z durwalumabem + CT (OR=0,75; 95% CI: 0,12-4,55).

W Tab. 18 zestawiono wyniki porównania pomiędzy serplulimabem a wybranymi komparatorami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Tab. 18 Skuteczność serplulimabu w porównaniu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania, na podstawie zidentyfikowanych badań wtórnych: częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia.

Badanie wtórne	Porównywane interwencje	Metodyka badań	Wyniki, HR/OR [95% CI]	Heterogeniczność badań
Immunochemioterapia oparta na serplulimabie vs chemioterapia				
Wang 2025	Serplulimab + CT vs CT	RCT	OR=1,17 [95% CI: 0,75; 1,81]	bd
Zhang 2023	Serplulimab + CT vs placebo (CT)	RCT	OR=0,77 [95% CI: 0,21; 2,77]	bd
Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią vs atezolizumab lub durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią				
Wang 2025	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	OR=1,12 [95% CI: 0,61; 2,08]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	OR=1,19 [95% CI: 0,68; 2,08]	Bd
Zhang 2023	Serplulimab + CT vs Atezolizumab + CT	RCT	OR=0,80 [95% CI: 0,13; 4,89]	bd
	Serplulimab + CT vs Durwalumab + CT	RCT	OR=0,75 [95% CI: 0,12; 4,55]	Bd

W poniższej tabeli przedstawiono ocenę jakości badań wtórnych zakwalifikowanych, według skali AMSTAR 2. Zgodnie z oceną AMSTAR2, oba badania oceniono jako o niskiej jakości.

Tab. 19. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości opracowań wtórnych	Wang 2024	Zhang 2023
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączania zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.	Tak	Tak
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni: • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również: • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.	Tak	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Wang 2024	Zhang 2023
5. Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub - dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych: - co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub - dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: - populację, - interwencje, - komparatory, - efekty zdrowotne, - projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także: - szczegółowo opisać populację, - szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), - opisać warunki badania, - zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).	Tak	Tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? Badania kliniczne z randomizacją. Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - nieukrytej alokacji oraz - braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: - sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz - selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. Nierandomizowane badania. Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</i> Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: - czynn timerów zakłócających oraz - błędu selekcji.	Tak	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Wang 2024	Zhang 2023
Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.		
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników? Badania kliniczne z randomizacją. <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</i> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. Nierandomizowane badania. <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</i> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</i> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.	Nie	Nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.	Nie	Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu? <i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak”: • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.	Tak	Tak

Ocena jakości opracowań wtórnych	Wang 2024	Zhang 2023
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</i> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.	Tak	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: <i>Tak, Nie.</i> Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: - nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub - autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.	Tak	Tak
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) - Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9) - Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: - Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. - Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. - Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. - Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.	12/16 pkt Niska	12/16 pkt Niska

Uwaga 5.

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4. W analizie klinicznej (AKL) Wnioskodawcy nie uwzględniono pracy:

Shi M, Yang W, Zhou Y, Xia X, Zhou M, Zhou X, Wang J. First-line serplulimab-based immunochemotherapy in elderly patients with extensive-stage small cell lung cancer: a multicenter, real-world study. *J Thorac Dis.* 2025 May 30;17(5):3157-3169. doi: 10.21037/jtd-24-1815. Epub 2025 May 27. PMID: 40529764; PMCID: PMC12170144.

uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Poniżej przedstawiono opis metodologiczny i wyniki pochodzące z badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistych, zidentyfikowanego po dacie ostatniego przeszukania baz danych przed złożeniem wniosku refundacyjnego „Shi M, Yang W, Zhou Y, Xia X, Zhou M, Zhou X, Wang J. First-line serplulimab-based immunochemotherapy in elderly patients with extensive-stage small cell lung cancer: a multicenter, real-world study. *J Thorac Dis.* 2025 May 30;17(5):3157-3169. doi: 10.21037/jtd-24-1815. Epub 2025 May 27. PMID: 40529764; PMCID: PMC12170144”.

Metodologia

Celem badania Shi i wsp. 2025 było uzupełnienie danych na temat stosowania serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z drobnokomórkowym rakiem płuca w zaawansowanym stadium (ES-SCLC).

To retrospektywne badanie obejmowało pacjentów, którzy spełniali następujące kryteria: (I) wiek ≥ 70 lat; (II) rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne ES-SCLC; (III) leczenie pierwszego rzutu serplulimabem. Pacjenci z niekompletną dokumentacją kliniczną zostali wykluczeni. Informacje uzyskane z dokumentacji medycznej obejmowały: wiek, płeć, historię palenia tytoniu, stopień zaawansowania guza wg VALG/TNM, stan sprawności (PS) wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), liczbę zmian chorobowych, stan nawrotu/przerzutów, choroby współistniejące (przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozedma płuc, zapalenie płuc, nadciśnienie, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca itp.), wcześniejszą historię leczenia, schemat leczenia pierwszego rzutu (w tym serplulimab) oraz zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse Events*, AE).

Opis populacji

Od czerwca 2022 r. do grudnia 2023 r. do pięciu ośrodków włączono łącznie 43 pacjentów z ES-SCLC, przy medianie wieku 73 lata (zakres 70-86 lat), a 83,72% całej populacji stanowili mężczyźni (n=36). U dziesięciu (23,26%) i 32 (74,42%) pacjentów rozpoznano odpowiednio III i IV stopień zaawansowania choroby na początku badania. Warto zauważyć, że u jednego pacjenta w stadium II na początku leczenia doszło do progresji do ES-SCLC. U większości pacjentów stan sprawności w skali ECOG był na poziomie 0 lub 1 (93,02%, n=40). U ponad 70% pacjentów zareportowano ujemny PD-L1 na początku badania (74,42%, n=32). Przerzuty

do kości, mózgu i wątroby występowały odpowiednio u 11 (25,58%), 5 (11,63%) i 12 (27,91%) pacjentów. Z kolei 12 (27,91%) i 5 (11,63%) pacjentów otrzymało odpowiednio radioterapię klatki piersiowej i mózgu. Prawie połowa pacjentów (44,19%, n=19) miała nadciśnienie tętnicze. Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 4 (zakres, 2-6). Charakterystykę pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20 Charakterystyka pacjentów włączonych do badania (populacja ogólna) (Shi 2025).

Charakterystyka grupy	Populacja ogólna, n=43
Wiek [lata]	
Średnia ± SD	73,56 ± 3,43
Mediana (zakres)	73 (70-86)
Płeć, n (%)	
Męska	36 (83,72%)
Żeńska	7 (16,28%)
Historia palenia, n (%)	
Obecny/były	19 (44,19%)
Nigdy niepalący	24 (55,81%)
Wynik oceny sprawności według ECOG, n (%)	
Brak danych	1 (2,33%)
0	8 (18,6%)
1	32 (74,42%)
3	2 (4,65%)
Poziom PD-L1, n (%)	
Nieznany	10 (23,26%)
Dodatni	1 (2,33%)
Ujemny	32 (74,42%)
Stadium zaawansowania raka, n (%)	
II/III	11 (25,58%)
IV	32 (74,42%)
Przerzuty do kości, n (%)	11 (25,58%)
Przerzuty do mózgu, n (%)	5 (11,63%)
Przerzuty do wątroby, n (%)	12 (27,91%)
Radioterapia klatki piersiowej, n (%)	12 (27,91%)
Radioterapia mózgu, n (%)	5 (11,63%)
Powikłania, n (%)	32 (74,42%)
COPD	5 (11,63%)
Nadciśnienie	19 (44,19%)
Cukrzyca	3 (6,98%)
Rozedma	2 (4,65%)
Choroby naczyń mózgowych	2 (4,65%)
Hiperlipidemia	2 (4,65%)
Choroba wieńcowa	2 (4,65%)
Liczba cykli leczenia indukcyjnego, mediana cyklu (zakres)	4 (2-6)

COPD - przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. *chronic obstructive pulmonary disease*); ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; PD-L1 - białko programowanej śmierci 1; SD - odchylenie standardowe.

Opis punktów końcowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS), zdefiniowany jako okres od rozpoczęcia leczenia serplulimabem do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (ang. *progression disease*, PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *Objective Response Rate*, ORR), wskaźnik kontroli choroby (ang. *Disease Control Rate*, DCR) i działania niepożądane:

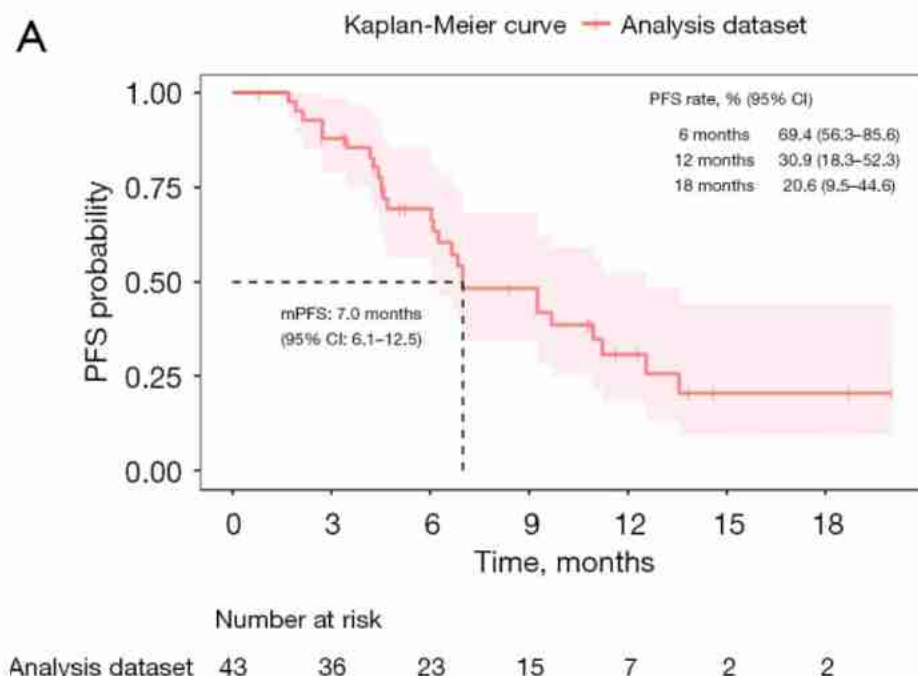
- przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia serplulimabem do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, przy czym dane dotyczące pacjentów żyjących w momencie ostatniej wizyty kontrolnej lub zakończenia badania zostały ocenzone, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej,
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą (ang. *complete response*, CR) lub odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których osiągnięto CR, PR lub stabilizację choroby (ang. *stable disease*, SD).

Wyniki

- Pierwszorzędowny punkt końcowy - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Podczas mediany czasu obserwacji 9,2 miesiąca, zdarzenie progresji choroby lub zgonu zaobserwowano łącznie 26 pacjentów (60,47%, w tym progresję choroby u 17 pacjentów i zgon u 12 pacjentów). Mediana PFS (mPFS) wynosiła 7,0 miesięcy (95% CI: 6,1-12,5) (Shi 2025).

Ryc. 3 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia wolnego od progresji (Shi 2025).



W Tab. 21 przedstawiono wyniki przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku z badania RWE.

Tab. 21 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: przeżycie wolne od progresji (PFS) (Shi 2025).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=43
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli progresji lub zmarli, n (%)	26 (60,47%)
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), miesiące	7,0 [6,1; 12,5]

PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Współczynnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosił 69,4% (95% CI: 56,3%; 85,6%), 12-miesięczny wynosił 30,9% (95% CI: 18,3%; 52,3%) a 18-miesięczny - 20,6% (95% CI: 9,5%; 44,6%) (Shi 2025).

W Tab. 22 przedstawiono współczynnik przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku z badania RWE.

Tab. 22 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: współczynnik przeżycia wolnego od progresji (PFS) (Shi 2025).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=43
Współczynnik przeżycia wolnego od progresji (PFS), [95% CI]	
Po 6. miesiącach	69,4% [56,3; 85,6]
Po 12. miesiącach	30,9% [18,3; 52,3]
Po 18. miesiącach	20,6% [9,5; 44,6]

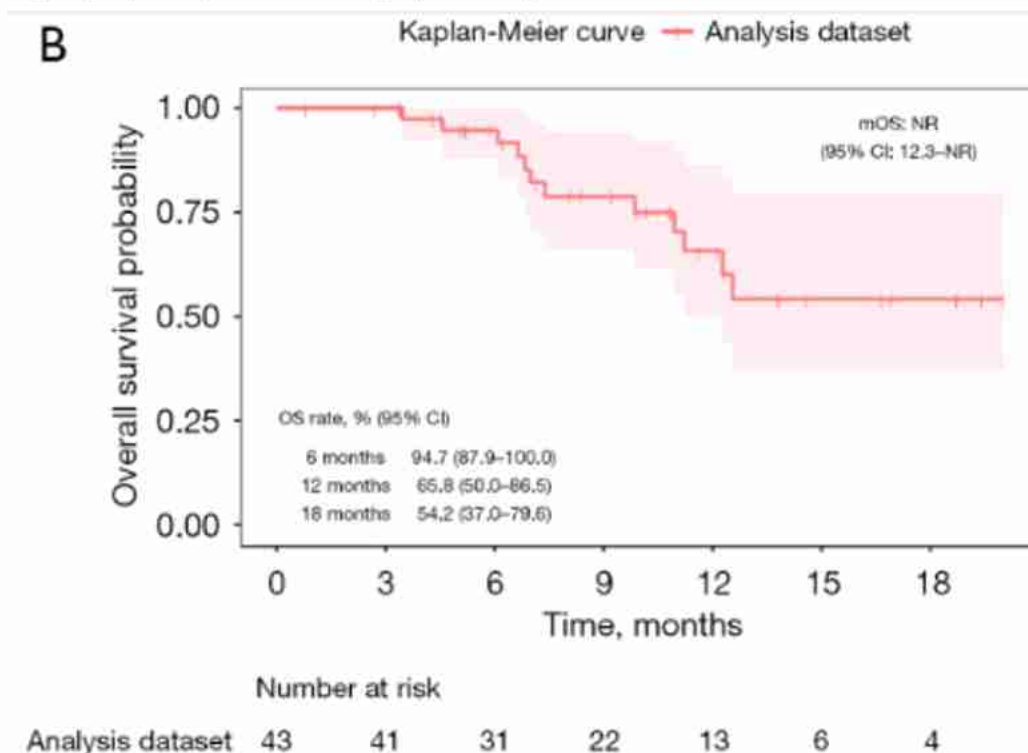
PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Analiza regresji wieloczynnikowej wykazała, że w porównaniu z mężczyznami, kobiety miały istotnie zwiększone ryzyko progresji choroby (n=6/7, HR=4,92, 95% CI: 1,11-21,78, p=0,04). Podobnie, w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymali radioterapii mózgu, pacjenci, którzy otrzymali radioterapię mózgu, wykazywali również znacznie wyższe ryzyko progresji choroby (n=5/5, HR=26,16, 95% CI: 3,91-175, p<0,001). W pozostałych podgrupach nie zaobserwowano istotnych różnic (Shi 2025).

- Drugorzędowy punkt końcowy - przeżycie całkowite (OS)

Podczas mediany czasu obserwacji 9,2 miesiąca, zaobserwowano łącznie 12 zgonów (27,91%), przy czym dane są nadal niedojrzałe, a mediana przeżycia całkowitego (mOS) nie została jeszcze osiągnięta (Shi 2025).

Ryc. 4 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego (Shi 2025).



W Tab. 23 przedstawiono wyniki przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku z badania RWE.

Tab. 23 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: przeżycie całkowite (OS) (Shi 2025).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=43
Odsetek pacjentów, którzy zmarli, n (%)	12 (27,91%)
Mediana przeżycia wolnego całkowitego (OS), miesiące	Nieosiągnięta [12,3; nieosiągnięta]

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Współczynnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego wynosił 94,7% (95% CI: 87,9%; 100,0%), 12-miesięcznego wynosił 65,8% (95% CI: 50,0%; 86,5%) a 18-miesięcznego - 54,2% (95% CI: 37,0%; 79,6%) (Shi 2025).

W Tab. 25 przedstawiono współczynnik przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku z badania RWE.

Tab. 24 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: współczynnik przeżycia całkowitego (OS) (Shi 2025).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=43
Współczynnik przeżycia całkowitego (OS), [95% CI]	
Po 6. miesiącach	94,7% [87,9; 100,0]
Po 12. miesiącach	65,8% [50,0; 86,5]
Po 18. miesiącach	54,2% [37,0; 79,6]

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

Analiza jednoczynnikowa wykazała istotnie podwyższone ryzyko zgonu u pacjentek w porównaniu z mężczyznami (HR=3,64, 95% CI: 1,02-12,96, p=0,046). Analiza wieloczynnikowa wykazała znacznie zmniejszone ryzyko zgonu u pacjentów z paleniem tytoniu w wywiadzie (HR=0,1, 95% CI: 0,01-0,96, p=0,046). W porównaniu z pacjentami ze stanem sprawności (PS) ocenianym wg ECOG równym 0, osoby ze stanem sprawności równym 1 lub 2 miały znacznie zwiększone ryzyko zgonu (HR=18,64, 95% CI: 1,29-270,1, p=0,03). Nie zaobserwowano istotnych różnic dla pozostałych zmiennych.

- Drugorzędowy punkt końcowy - odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i wskaźnik kontroli choroby (DCR)

Podczas mediany czasu obserwacji 9,2 miesiąca, łącznie 28 pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź po leczeniu pierwszego rzutu (jeden pacjentów uzyskał odpowiedź całkowitą, a 27 pacjentów - częściową), co dało wskaźnik ORR na poziomie 65,12% (95% CI: 49,07%-78,99%). Czternastu pacjentów osiągnęło stabilizację choroby, uzyskując wskaźnik kontroli choroby (DCR) na poziomie 97,67% (95% CI: 87,71%-99,94%).

W Tab. 25 przedstawiono wyniki odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku z badania RWE.

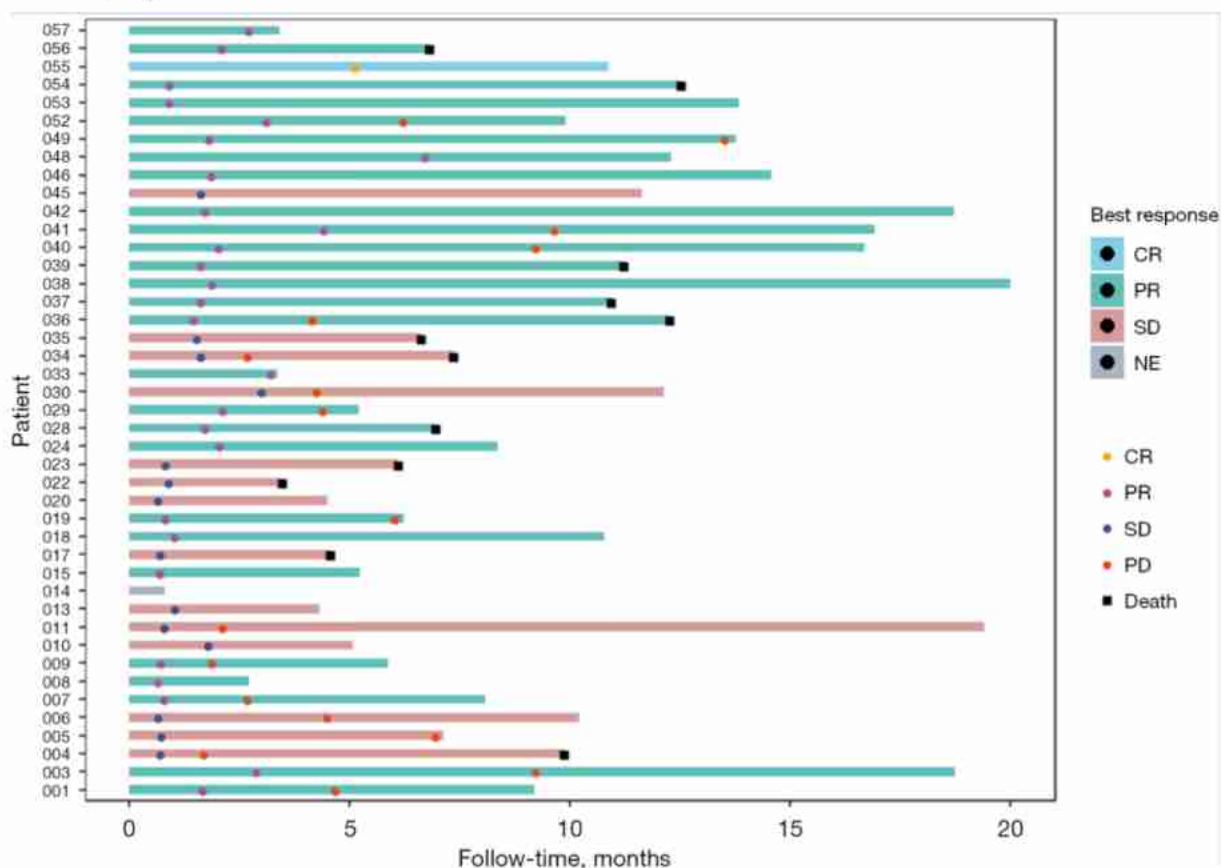
Tab. 25 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: odpowiedź na leczenie (Shi 2025).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=43
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), całkowita lub częściowa odpowiedź, n (%) [95% CI]	28/43 (65,12%) [49,07; 78,99]
Wskaźnik kontroli choroby, n (%) [95% CI]	42/43 (97,67%) [87,71; 99,94]
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź na leczenie, n (%)	
Pełna odpowiedź (CR)	1/43 (2,33%)
Częściowa odpowiedź (PR)	27/43 (62,79%)

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=43
Stabilizacja choroby (SD)	14/43 (32,56%)
Progresja choroby	0/43 (0,0%)
Nie podlegał ocenie	1/43 (2,33%)

ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); DCR - wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*).

Ryc. 5 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: odpowiedź na leczenie (Shi 2025).



• Profil bezpieczeństwa

Łącznie u 19 pacjentów (44,19%) wystąpiły zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia podczas leczenia, przy czym większość z nich to zdarzenia niepożądane stopnia 1-2 (14 pacjentów, 32,56%). Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu stanowiły 11,63% (5 pacjentów) wszystkich zdarzeń niepożądanych.

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym o dowolnym stopniu nasilenia była niedokrwistość (9 pacjentów, 20,93%), następnie podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy (4 pacjentów, 9,3%) i leukopenia (3 pacjentów, 6,98%). Częstość występowania zwiększonego stężenia AST i ALT, wysięgu opłucnowego i reakcji alergicznej była podobna (2/43, 4,65%). Częstość występowania nadczynności tarczycy, niedoczynności tarczycy, objawów podrażnienia

układu moczowego, gorączki, zwiększenia stężenia bilirubiny, bezobjawowego zwiększenia aktywności amylazy i małopłytkowości była taka sama (1/43, 2,33%). Nie stwierdzono żadnego innego zapalenia płuc, z wyjątkiem jednego przypadku popromiennego zapalenia płuc. Nie zgłoszono żadnych zgonów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

W Tab. 26 przedstawiono wyniki bezpieczeństwa w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku z badania RWE.

Tab. 26 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w podeszłym wieku: profil bezpieczeństwa (Shi 2025).

Punkt końcowy	Populacja ogólna, n=43
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, n (%)	19/43 (44,19%)
O 1-2 stopniu nasilenia, n (%)	12/43 (32,56%)
O ≥3 stopniu nasilenia, n (%)	5/43 (11,63%)
Niedokrwistość, n (%)	9/43 (20,93%)
Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, n (%)	4/43 (9,30%)
Leukopenia, n (%)	3/43 (6,98%)
Zwiększony poziom AST, n (%)	2/43 (4,65%)
Zwiększony poziom ALT, n (%)	2/43 (4,65%)
Wysięk opłucnowy, n (%)	2/43 (4,65%)
Reakcja alergiczna, n (%)	2/43 (4,65%)
Nadczynność tarczycy, n (%)	1/43 (2,33%)
Niedoczynność tarczycy, n (%)	1/43 (2,33%)
Popromienne zapalenie płuc, n (%)	1/43 (2,33%)
Objawy podrażnienia dróg moczowych, n (%)	1/43 (2,33%)
Gorączka	1/43 (2,33%)
Zwiększone stężenie bilirubiny, n (%)	1/43 (2,33%)
Bezobjawowe zwiększenie aktywności amylazy, n (%)	1/43 (2,33%)
Małopłytkowość, n (%)	1/43 (2,33%)

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa.

Badanie Shi 2025 jest badaniem obserwacyjnym, retrospektywnym, przeprowadzonym w rzeczywistej praktyce klinicznej. Informacje na temat pacjentów wykorzystano z ich dokumentacji klinicznej, stąd jest to badanie jednoramienne, bez grupy kontrolnej. Badania jednoramienne ocenia się za pomocą skali NICE.

Poniżej przedstawiono ocenę badania jednoramiennego Shi 2025 wg skali NICE (skala NICE). Badanie Shi 2025 w skali NICE otrzymało 5 punktów na 8 możliwych.

Tab. 27 Ocena badania jednoramiennego wg skali NICE (skala NICE).

Pytanie	Shi 2025
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	5/8

Uwaga 6.

„W ramach AKL nie opisano wszystkich punktów końcowych oraz nie opisano wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań ASTRUM-005, IMPower133 i CASPIAN, zgodnie z zapisami odpowiednich protokołów ww. badań klinicznych dla serplulimabu², atezolizumabu³ i durwalumabu⁴.

uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. b i f Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego z badanym leczeniem (do około 24 miesięcy). Ponadto w badaniu oceniano drugorzędowe punkty końcowe, w tym:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej progresji choroby lub zgonu (z dowolnej przyczyny),
- drugie przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival 2*, PFS2), definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji w kolejnej linii leczenia lub zgonu (z dowolnej przyczyny),
- obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), definiowane jako odsetek osób badanych, u których najlepsze ogólne odpowiedzi na leczenie oceniano jako odpowiedź całkowita lub częściowa,
- czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR), definiowano jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do pierwszej progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego co nastąpi wcześniej),
- zdarzenia niepożądane, definiowane jako częstość występowania działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- farmakokinetyka: oceniana jako stężenie serplulimabu w surowicy,
- ocena immunogenności: rozumiana jako obecność dodatniego wskaźnika przeciwciał przeciwciekowych (ADA),
- związek między poziomem ekspresji PD-L1, MSI, TMB w tkankach nowotworowych a skutecznością leczenia.

Jakość życia, rozumianą pod postacią wyników zgłaszanych przez pacjentów (ang. *patient-reported outcomes*, PRO), oceniana za pomocą kwestionariuszy opracowanych przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) – kwestionariusza ogólnego jakości życia pacjentów z nowotworami *Quality of Life Questionnaire Core 30*

² <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2796691> [dostęp: 05.09.2025 r.]

³ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1809064/suppl_file/nejmoa1809064_protocol.pdf [dostęp: 05.09.2025 r.]

⁴ https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/72/NCT03043872/Prot_004.pdf [dostęp: 05.09.2025 r.]

(EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca – *Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)*. Zestawienie pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ASTRUM-005 przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28 Zestawienie punktów końcowych z badania ASTRUM-005, zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
ASTRUM-005	- przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), - drugie przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival 2</i>, PFS2), - obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>, ORR), - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>), - farmakokinetyka: stężenie serplulimabu w surowicy, - ocena immunogenności: dodatni wskaźnik przeciwciał przeciwlekowych (ADA), - związek między poziomem ekspresji PD-L1, MSI, TMB w tkankach nowotworowych a skutecznością leczenia, - jakość życia, - bezpieczeństwo leczenia.

ADA - przeciwciała przeciwlekowe (ang. *anti-drug antibodies*); PD-L1 - ligand programowanej śmierci komórek 1 (ang. *programmed cell death ligand 1*); MSI - niestabilność mikrosatelitarna (ang. *microsatellite instability*); TMB - obciążenie mutacyjne guza (ang. *tumor mutation burden*).

Poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania ASTRUM-005 (NCT04063163).

Tab. 29 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania dla serplulimabu - ASTRUM-005 (NCT04063163) (Cheng 2022_supplement).

ASTRUM-005 (NCT04063163)	
Kryteria włączenia	
- dobrowolny udział w badaniach klinicznych; pełne zrozumienie, poinformowanie o badaniu i podpisanie formularza świadomej zgody (ICF); gotowość do uczestnictwa i zdolność do ukończenia wszystkich procedur badania, - wiek ≥ 18 lat i ≤ 75 lat w momencie podpisania ICF, - rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiania (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i>, ES-SCLC) na podstawie badania histologicznego lub cytologicznego (zgodnie z systemem klasyfikacji <i>Veterans Administration Lung Study Group</i>), - brak wcześniejszej terapii systemowej w przypadku drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiania (w tym chemioterapii systemowej, terapii ukierunkowanej molekularnie, terapii biologicznej i innych terapii eksperymentalnych itp.), - pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioradioterapię z powodu ograniczonego stadium SCLC, muszą być leczeni w celu wyleczenia i mieć co najmniej 6-miesięczny okres bez leczenia od ostatniego cyklu chemioterapii, radioterapii lub chemioradioterapii do rozpoznania rozległego SCLC, - co najmniej jedna mierzalna zmiana, oceniona przez IRRC zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, - należy dołożyć wszelkich starań, aby dostarczyć tkanki guza spełniające wymagania dotyczące określenia poziomu ekspresji PD-L1. Pacjenci są oceniani pod kątem kategorii ekspresji PD-L1 (ujemna, dodatnia lub niedostępna) przez centralne laboratorium do randomizacji, - wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe musiało nastąpić ≥ 2 tygodnie od pierwszej dawki w tym badaniu, a działania niepożądane związane z leczeniem musiały ustąpić do stopnia ≤ 1 wg NCI-CTCAE (z wyjątkiem łysienia stopnia 2), - wynik stanu sprawności (PS) w skali ECOG na poziomie 0 lub 1, - oczekiwane przeżycie ≥ 12 tygodni, - pacjenci, którzy wcześniej stosowali denosumab i którzy mogą i wyrażają zgodę na przejście na terapię bisfosfonianami w przypadku przerzutów do kości, rozpoczynając leczenie przed randomizacją i w trakcie leczenia, - prawidłowe funkcje głównych narządów, zdefiniowane według następujących kryteriów (brak transfuzji krwi lub leczenia albuminą, rekombinowaną ludzką trombopoetyną lub czynnikiem stymulującym kolonie (CSF) w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką w tym badaniu):	
Układ hematologiczny	
Bezwzględna liczba neutrofili (ANC)	$\geq 1,5 \times 10^9 / L$
Limfocyty	$\geq 0,5 \times 10^9 / L$
Płytki krwi	$\geq 100 \times 10^9 / L$
Hemoglobina	$\geq 90 \text{ g/L}$
Funkcja wątroby	
Bilirubina całkowita	$\leq 1,5 \times \text{górną granicę normy (GGN)}$ U pacjentów z zespołem Gilberta dopuszczalna jest bilirubina całkowita $\leq 3 \times \text{GGN}$
Aminotransferaza alaninowa	$\leq 2,5 \times \text{GGN}$; $\leq 5 \times \text{GGN}$ u pacjentów z przerzutami do wątroby
Aminotransferaza asparaginowa	$\leq 2,5 \times \text{GGN}$; $\leq 5 \times \text{GGN}$ u pacjentów z przerzutami do wątroby

ASTRUM-005 (NCT04063163)	
Fosfataza alkaliczna	$\leq 2,5 \times \text{GGN}$; $\leq 5,0 \times \text{GGN}$ u pacjentów z przerzutami do wątroby lub kości
Funkcja nerek	
Kreatynina	$\leq 1,5 \times \text{GGN}$; W przypadku $>1,5 \times \text{GGN}$, klirens kreatyniny $\geq 50 \text{ ml/min}$ (obliczony ze wzoru Cockcrofta-Gaulta)
Funkcja krzepnięcia	
Czas częściowej protrombinowej po aktywacji	$\leq 1,5 \times \text{GGN}$
Międzynarodowy współczynnik znormalizowany	$\leq 1,5 \times \text{GGN}$
Powyższe wymagania dotyczą wyłącznie osób nieotrzymujących leczenia przeciwwązkowego; osoby otrzymujące leczenie przeciwwązkowe muszą utrzymywać stabilną dawkę leków przeciwwązkowych.	
- pacjentki muszą spełniać jeden z poniższych warunków: - menopauza (definiowana jako brak miesiączki przez co najmniej 1 rok i brak potwierdzonej przyczyny innej niż menopauza) lub - sterylizacja chirurgiczna (usunięcie jajników i/lub macicy) lub - możliwość zajścia w ciążę, ale muszą: - mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką oraz - zgodzić się na stosowanie antykoncepcji o rocznym wskaźniku zawodności $<1\%$ lub zachować abstynencję (unikać stosunków heteroseksualnych) od momentu uzyskania świadomej zgody przez co najmniej 120 dni po ostatniej dawce leku badanego i co najmniej 150 dni po ostatniej dawce chemioterapii (metody antykoncepcji o rocznym wskaźniku zawodności $<1\%$ obejmują obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizację męską, prawidłowe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych hamujących owulację, wkładki wewnątrzmaciczne uwalniających hormony i wkładki wewnątrzmaciczne zawierających miedź) oraz - nie karmić piersią, - pacjenci płci męskiej muszą: wyrazić zgodę na abstynencję (unikanie stosunków heteroseksualnych) lub stosować następujące środki antykoncepcyjne: pacjenci płci męskiej, których partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę, muszą zachować abstynencję lub stosować prezerwatywę, aby zapobiec ekspozycji zarodka na substancje podczas chemioterapii (karboplatyna lub etopozyd) oraz przez co najmniej 150 dni po ostatniej dawce chemioterapii. Okresowa abstynencja (np. metody antykoncepcji oparte na dniu kalendarzowym, owulacji, podstawowej temperaturze ciała lub po owulacji) oraz wytrysk zewnętrzny nie są kwalifikowanymi metodami antykoncepcji.	
Kryteria wykluczenia	
- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie mieszany drobnokomórkowy rak płuca, - inne aktywne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat lub w tym samym czasie. Dopuszczalne są nowotwory zlokalizowane, które zostały wyleczone, takie jak rak podstawnokomórkowy, rak płaskonabłonkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego, rak prostaty in situ, rak szyjki macicy in situ i rak piersi in situ, - pacjenci przygotowujący się do przeszczepu narządu lub szpiku kostnego lub po przeszczepie, - wysiłek opłucnowy lub osierdziowy wymagający interwencji klinicznej lub wodobrzusze,	

ASTRUM-005 (NCT04063163)

- pacjenci z rozpoznanymi lub udokumentowanymi aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i/lub rakowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych podczas badań przesiewowych. Jednakże do badania mogą zostać włączeni następujący pacjenci:
 - pacjenci z bezobjawowymi przerzutami do mózgu (tj. bez postępujących objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego spowodowanych przerzutami do mózgu, bez konieczności stosowania kortykosteroidów i ze zmianą wielkości $\leq 1,5$ cm) mogą zostać włączeni, ale muszą być poddawani regularnym badaniom obrazowym mózgu jako miejscu występowania zmiany,
 - pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu, u których stan był stabilny przez co najmniej 2 miesiące (potwierdzone 2 badaniami radiologicznymi wykonanymi w odstępie co najmniej 4 tygodni po leczeniu przerzutów do mózgu), bez oznak nowych lub powiększających się przerzutów do mózgu oraz z przerwaniem podawaniem sterydów na 3 dni przed podaniem leku badanego (stabilność przerzutów do mózgu w tym przypadku powinna zostać potwierdzona przed podaniem pierwszej dawki leku badanego),
- pacjenci z uciskiem rdzenia kręgowego, który nie był radykalnie leczony operacyjnie i/lub radioterapią,
- pacjenci z zawałem mięśnia sercowego przeżytym w ciągu pół roku przed pierwszą dawką leku badanego, słabo kontrolowana arytmia (w tym odstępy QTc ≥ 450 ms u mężczyzn i ≥ 470 ms u kobiet) (odstępy QTc obliczane są za pomocą wzoru Fridericia),
- niewydolność serca III-IV stopnia według klasyfikacji NYHA lub frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $< 50\%$ w badaniu Doppler,
- pacjent ma niekontrolowaną lub objawową hiperkalcemię ($> 1,5$ mmol/l wapnia zjonizowanego lub > 12 mg/dl lub skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> \text{GGN}$),
- pacjent z neuropatią obwodową ≥ 2 stopnia według CTCAE,
- zakażenie wirusem niedoboru odporności ludzkiej (HIV), dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko HIV,
- czynna gruźlica płuc,
- pacjenci z przeżytym lub współistniejącym śródmiąższowym zapaleniem płuc, pylicą płuc, popromiennym zapaleniem płuc, polekowym zapaleniem płuc i ciężkimi zaburzeniami czynności płuc, które mogą utrudniać wykrywanie i leczenie podejrzenia toksyczności płucnej związanej z lekiem, w ocenie badacza,
- wirusowe zapalenie wątroby typu B (dodatni wynik testu na obecność HBsAg lub HBcAb i dodatni wynik testu na obecność HBV-DNA) lub wirusowe zapalenie wątroby typu C (dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał HCV i HCV-RNA). Współzakażenie wirusami zapalenia wątroby typu B i C (dodatni wynik testu na obecność HBsAg lub HBcAb i dodatni wynik testu na obecność przeciwciał HCV),
- znane aktywne lub podejrzanym choroby autoimmunologiczne. Do badania mogą zostać włączeni pacjenci w stanie stabilnym, bez konieczności stosowania ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej,
- leczenie żywymi szczepionkami w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku; Dozwolone są inaktywowane szczepionki wirusowe przeciwko grypie sezonowej,
- pacjenci wymagający leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi (dawka prednizonu > 10 mg/dobę o skuteczności) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką lub w trakcie badania. Jednakże, w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej, pacjenci mogą stosować miejscowe lub wziewne kortykosteroidy oraz terapię zastępczą hormonami nadnerczy w dawkach równoważnych ≤ 10 mg/dobę o skuteczności prednizonu,
- jakiegokolwiek aktywne zakażenie wymagające ogólnoustrojowej terapii przeciwniekcyjnej w ciągu 14 dni przed podaniem leku badanego,
- poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki badanego leku, zdefiniowany jako: zabiegi chirurgiczne wymagające co najmniej 3 tygodni rekonwalescencji, aby móc otrzymać leczenie w ramach tego badania,

ASTRUM-005 (NCT04063163)
• radykalna radioterapia w ciągu 3 miesięcy przed podaniem leków badanych (uwaga: Paliatywna radioterapia kości lub paliatywna radioterapia zmian powierzchniowych jest dozwolona zgodnie z lokalnymi standardami 14 dni przed podaniem pierwszej dawki. Radioterapia obejmująca ponad 30% powierzchni szpiku kostnego w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki jest niedozwolona), • pacjent otrzymywał wcześniej inne przeciwciała/leki przeciwko punktom kontrolnym układu odpornościowego, takim jak PD-1, PD-L1, CTLA4 itp., • udział w innych trwających badaniach klinicznych lub w okresie krótszym niż 14 dni od zakończenia poprzedniego badania klinicznego do rozpoczęcia niniejszego badania, • znana ciężka alergia na jakiegokolwiek przeciwciało monoklonalne w wywiadzie, • znana nadwrażliwość na karboplatinę lub etopozyd, • kobiety w ciąży lub karmiące piersią, • znane nadużywanie leków psychotropowych w wywiadzie lub nadużywanie narkotyków. • jeśli u badanego występują inne czynniki mogące prowadzić do przedwczesnego przerwania badania, zdaniem badacza.

ICF – formularz świadomej zgody; ES-SCLC – drobnokomórkowy rak płuca w rozsianym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*); SCLC – drobnokomórkowy rak płuca (ang. *small cell lung cancer*); PD-L1 – ligand programowanej śmierci komórek 1 (ang. *programmed cell death ligand 1*); ECOG – ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; CSF – czynnik stymulujący kolonie (ang. *colony-stimulating factor*); ANC – bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*); GGN – górna granica normy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*);

Poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania IMpower133 (NCT02763579).

Tab. 30 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania dla atezolizumabu - IMpower133 (NCT02763579) (IMpower133_protocol).

IMpower133 (NCT02763579)
Kryteria włączenia
• podpisany formularz świadomej zgody, • mężczyzna lub kobieta, 18 lat lub starsi, • stan sprawności wg ECOG na poziomie 0 lub 1, • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony drobnokomórkowy rak płuca w stadium rozsiania (ES-SCLC) (zgodnie z systemem klasyfikacji <i>Veterans Administration Lung Study Group</i>, ALG), • brak wcześniejszego leczenia systemowego drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiania (ES-SCLC), • pacjenci, którzy otrzymali wcześniej chemioradioterapię z powodu SCLC w stadium ograniczonym, muszą być leczeni w celu wyleczenia i mieć co najmniej 6-miesięczny okres bez leczenia od ostatniej chemioterapii, radioterapii lub cyklu chemioradioterapii od rozpoznania rozległego SCLC, • pacjenci z historią leczonych bezobjawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego kwalifikują się do badania, pod warunkiem spełnienia wszystkich poniższych kryteriów: ○ dopuszczalne tylko przerzuty nadnamiotowe i mózdkowe (tj. brak przerzutów do śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego lub rdzenia kręgowego), ○ brak konieczności ciągłego stosowania kortykosteroidów w leczeniu choroby OUN, ○ brak dowodów na przejściową progresję choroby między zakończeniem terapii ukierunkowanej na OUN a randomizacją, ○ pacjenci z nowymi bezobjawowymi przerzutami do OUN wykrytymi podczas badania przesiewowego muszą otrzymać radioterapię i/lub operację z powodu przerzutów do

IMpower133 (NCT02763579)

OUN. Po leczeniu pacjenci ci mogą kwalifikować się do badania bez konieczności dodatkowego badania mózgu przed randomizacją, jeśli spełnione są wszystkie pozostałe kryteria,

- choroba mierzalna, zgodnie z definicją RECIST v1.1.
Wcześniej napromieniowane zmiany można uznać za chorobę mierzalną tylko wtedy, gdy progresja choroby została jednoznacznie udokumentowana w danym miejscu od czasu napromieniowania, a wcześniej napromieniowana zmiana nie jest jedynym miejscem występowania choroby,
- prawidłowa funkcja hematologiczna i czynność narządów docelowych, zdefiniowana na podstawie następujących wyników badań laboratoryjnych uzyskanych w ciągu 14 dni przed randomizacją:
 - ANC ≥ 1500 komórek/ μ l bez wsparcia czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów,
 - liczba limfocytów ≥ 500 / μ l,
 - liczba płytek krwi $\geq 100\ 000$ / μ l bez transfuzji,
 - hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL. Pacjenci mogą otrzymać transfuzję, aby spełnić to kryterium,
 - INR lub aPTT $\leq 1,5$ x górna granica normy (GGN). Dotyczy to tylko pacjentów, którzy nie otrzymują terapeutycznej antykoagulacji; pacjenci otrzymujący terapeutyczną antykoagulację powinni przyjmować stabilną dawkę,
 - aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa i fosfataza alkaliczna $\leq 2,5$ x GGN, z następującymi wyjątkami:
 - pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby: aminotransferaza alaninowa i/lub asparaginianowa ≤ 5 x GGN,
 - pacjenci z udokumentowanymi przerzutami do wątroby lub przerzuty do kości: fosfataza alkaliczna ≤ 5 x GGN,
 - stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,25$ x GGN. Pacjenci z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy ≤ 3 x GGN, mogą zostać włączeni do badania,
 - stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ x GGN.
- pacjenci muszą dostarczyć próbkę tkanki guza przed leczeniem. Można dostarczyć dowolną dostępną próbkę tkanki guza. Próbkę tkanki należy dostarczyć przed randomizacją lub w ciągu 4 tygodni po niej; jednak pacjenci mogą zostać włączeni do badania przed dostarczeniem próbki tkanki guza przed leczeniem,
- w przypadku kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcji, których wskaźnik niepowodzenia wynosi $<1\%$ rocznie w okresie leczenia i przez co najmniej 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku:
 - kobieta jest uważana za potencjał rozrodczy, jeśli jest po menarchezie, nie osiągnęła stanu pomenopauzalnego (≥ 12 kolejnych miesięcy braku miesiączki bez zidentyfikowanej przyczyny innej niż menopauza) i nie przeszła chirurgicznej sterylizacji (usunięcia jajników i/lub macicy),
 - przykładami metod antykoncepcji o wskaźniku zawodności $<1\%$ rocznie są: obustronne podwiązanie jajowodów, sterylizacja męska, sprawdzone, prawidłowe stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych hamujących owulację, wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające hormony i miedziane wkładki wewnątrzmaciczne,
 - wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i typowego stylu życia pacjentki. Okresowa abstynencja (np. kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) oraz metoda odstawienia nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji,
- dla mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie środków antykoncepcyjnych, jak zdefiniowano poniżej:
 - w przypadku partnerek w wieku rozrodczym lub partnerek w ciąży, mężczyźni muszą zachować abstynencję lub stosować prezerwatywę podczas leczenia chemioterapią (tj. karboplatiną i etopozydem) oraz przez co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce chemioterapii, aby uniknąć narażenia zarodka na działanie czynników ryzyka,

IMpower133 (NCT02763579)
○ wiarygodność abstynencji seksualnej należy oceniać w odniesieniu do czasu trwania badania klinicznego oraz preferowanego i typowego stylu życia pacjentki, ○ okresowa abstynencja (np. kalendarzykowa, owulacyjna, objawowo-termiczna lub poowulacyjna) oraz metoda odstawienia nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji.
Kryteria wykluczenia
• aktywne lub nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, stwierdzone na podstawie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego podczas badań przesiewowych oraz wcześniejszych badań radiologicznych, • ucisk rdzenia kręgowego nieleczone ostatecznie operacyjnie i/lub radioterapią lub uprzednio zdiagnozowany i leczony ucisk rdzenia kręgowego bez dowodów na kliniczną stabilizację choroby przez ≥ 1 tydzień przed randomizacją, • choroba opon mózgowo-rdzeniowych, • niekontrolowany wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze wymagające powtarzających się procedur drenażu (raz w miesiącu lub częściej). Pacjenci z cewnikami założonymi na stałe (np. PleurX®) są dopuszczeni do badania niezależnie od częstotliwości drenażu, • niekontrolowana lub objawowa hiperkalcemia. Pacjenci otrzymujący denosumab przed randomizacją muszą być gotowi i kwalifikować się do przerwania jego stosowania i zastąpienia go bisfosfonianem w trakcie badania, • nowotwory złośliwe inne niż rak drobnokomórkowy płuca (SCLC) w ciągu 5 lat przed randomizacją, z wyjątkiem nowotworów o znikomym ryzyku przerzutów lub zgonu (np. oczekiwane 5-letnie OS $>90\%$) leczone z oczekiwanym efektem wyleczenia (takie jak odpowiednio leczony rak in situ szyjki macicy, rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, zlokalizowany rak prostaty leczony chirurgicznie z intencją wyleczenia, rak przewodowy in situ leczony chirurgicznie z intencją wyleczenia), • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie badania, • choroby autoimmunologiczne w wywiadzie, w tym między innymi miastenia gravis, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenia jelit, zakrzepica naczyniowa związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, Zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek: ○ do badania kwalifikują się pacjenci z niedoczynnością tarczycy o podłożu autoimmunologicznym w wywiadzie, stosujący hormonalną terapię zastępczą tarczycy, ○ do badania kwalifikują się również pacjenci z kontrolowaną cukrzycą typu I, stosujący schemat leczenia insuliną, ○ pacjenci z egzemą, łuszczycą, przewlekłym liszajem prostym lub bielactwem wyłącznie z objawami dermatologicznymi (np. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów zostaliby wykluczeni) kwalifikują się do badania pod warunkiem spełnienia następujących warunków: ▪ wysypka musi obejmować mniej niż 10% powierzchni ciała, ▪ choroba jest dobrze kontrolowana na początku badania i wymaga jedynie stosowania miejscowych steroidów o niskiej mocy, ▪ brak ostrych zaostrzeń choroby podstawowej w ciągu ostatnich 12 miesięcy (nie wymaga stosowania psoralenu i promieniowania ultrafioletowego A [PUVA], metotreksatu, retinoidów, leków biologicznych, doustnych inhibitorów kalcyneuryny, silnych steroidów ani doustnych steroidów), • wywiad z idiopatycznym włóknieniem płuc, organizującym się zapaleniem płuc (np. obliteracyjnym zapaleniem oskrzelików), polekowym zapaleniem płuc, idiopatycznym zapaleniem płuc lub dowodem aktywnego zapalenia płuc w przesiewowej tomografii komputerowej klatki piersiowej. Dopuszcza się wywiad w kierunku zapalenia płuc popromiennego w polu napromieniania (włóknienia),

IMpower133 (NCT02763579)

- pozytywny wynik testu na obecność HIV. Wszyscy pacjenci muszą zostać przebadani na obecność HIV; pacjenci z pozytywnym wynikiem testu na obecność HIV zostaną wykluczeni,
- pacjenci z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (przewlekłym lub ostrym; zdefiniowanym jako pozytywny wynik testu na antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B [HBsAg] podczas badania przesiewowego) lub wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV):
 - kwalifikują się pacjenci z przebyłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) lub z ustąpionym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (definiowanym jako obecność przeciwciał rdzeniowych wirusa zapalenia wątroby typu B [HBcAb] i brak HBsAg). DNA na obecność HBV należy pobrać od tych pacjentów przed randomizacją,
 - pacjenci z pozytywnym wynikiem testu PCR na obecność przeciwciał HCV kwalifikują się tylko wtedy, gdy wynik testu PCR na obecność HCV w RNA jest ujemny.
- aktywna gruźlica,
- ciężkie zakażenia w momencie randomizacji, w tym między innymi hospitalizacja z powodu powikłań infekcji, bakteriemii lub ciężkiego zapalenia płuc,
- istotne choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak choroba serca wg *New York Heart Association* (klasa II lub wyższa), zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa:
 - Pacjenci z rozpoznaną chorobą wieńcową, zastoinową niewydolnością serca niespełniającą powyższych kryteriów lub frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 50\%$ muszą być na stabilnym schemacie leczenia zoptymalizowanym w opinii lekarza prowadzącego, w razie potrzeby konsultowanym z kardiologiem,
- poważny zabieg chirurgiczny inny niż diagnostyczny w ciągu 28 dni przed randomizacją lub przewidywana konieczność przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego w trakcie badania,
- wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub przeszczep narządu miąższowego,
- wszelkie inne choroby, zaburzenia metaboliczne, wyniki badania fizykalnego lub wyniki badań laboratoryjnych sugerujące uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który stanowi przeciwwskazanie do stosowania leku badanego lub może wpłynąć na interpretację wyników lub narazić pacjenta na wysokie ryzyko powikłań leczenia,
- pacjenci z chorobami lub stanami, które utrudniają zrozumienie, przestrzeganie i/lub przestrzeganie procedur badania,
- leczenie jakimkolwiek innym lekiem badanym w celu terapeutycznym w ciągu 28 dni przed randomizacją,
- podanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub przewidywanie, że taka żywa, atenuowana szczepionka będzie wymagana w trakcie badania. Pacjentom nie wolno przyjmować żywych, atenuowanych szczepionek przeciw grypie (np. FluMist®) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, w trakcie leczenia i przez 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu/placebo.
- wcześniejsze leczenie agonistami CD137 lub terapiami blokującymi punkty kontrolne układu odpornościowego, przeciwciałami terapeutycznymi anty-PD-1 i anty-PD-L1,
- leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi (w tym między innymi kortykosteroidami, cyklofosfamidem, azatiopryną, metotreksatem, talidomidem i lekami przeciw czynnikowi martwicy nowotworów [anty-TNF]) w ciągu 1 tygodnia przed randomizacją:
 - pacjenci, którzy otrzymywali ostre ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (np. kortykosteroidy w celu złagodzenia nudności, wymiotów lub w leczeniu reakcji alergicznych lub w premedykacji), mogą zostać włączeni do badania po konsultacji z Monitorem Medycznym i uzyskaniu jego zgody. U tych pacjentów konieczność i długość okresu wypłukiwania przed randomizacją zostaną również ustalone we współpracy z Monitorem Medycznym,
 - dozwolone jest stosowanie wziewnych kortykosteroidów w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, mineralokortykosteroidów (np. fludrokortyzonu) u pacjentów z

IMpower133 (NCT02763579)
niedociśnieniem ortostatycznym oraz suplementacyjnych kortykosteroidów w małych dawkach w przypadku niewydolności kory nadnerczy, - wywiad z ciężkimi reakcjami alergicznymi, anafilaktycznymi lub innymi reakcjami nadwrażliwości na chimeryczne lub humanizowane przeciwciała lub białka fuzyjne, - znana nadwrażliwość lub alergia na leki biologiczne wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego lub którykolwiek składnik preparatu atezolizumabu, - wywiad z reakcjami alergicznymi na karboplatinę lub etopozyd.

ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; ES-SCLC - drobnokomórkowy rak płuca w rozsiałym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*); SCLC - drobnokomórkowy rak płuca (ang. *small cell lung cancer*); ANC - bezwzględna liczna neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*); INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*); aPPT - częściowy czas protrombinowy po aktywacji (ang. *activated partial prothrombin time*); GGN - górna granica normy; HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); HBV - wirus zapalenia wątroby typu B; PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy; HCV - wirus zapalenia wątroby typu C.

Poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania CASPIAN (NCT03043872).

Tab. 31 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania dla serplulimabu - CASPIAN (NCT03043872) (CASPIAN_protocol).

CASPIAN (NCT03043872)
Kryteria włączenia
- mężczyzna lub kobieta w wieku ≥ 18 lat w momencie badania przesiewowego. W Japonii pacjenci muszą mieć ukończone 20 lat w momencie badania przesiewowego, - pisemna świadoma zgoda i wszelkie wymagane lokalnie zezwolenia (np. ustawa o przenoszalności i odpowiedzialności w ubezpieczeniach zdrowotnych w Stanach Zjednoczonych, dyrektywa Unii Europejskiej o ochronie danych osobowych) uzyskane od pacjenta/przedstawiciela prawnego przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, w tym badań przesiewowych, - histologicznie lub cytologicznie udokumentowana rozległa choroba (stadium IV drobnokomórkowego raka płuca według <i>American Joint Committee on Cancer</i> (7. edycja) [T dowolny, N dowolny, M1 a/b]) lub T3-4 z powodu licznych guzków płucnych, które są zbyt rozległe lub których objętość guza/węzłów jest zbyt duża, aby objąć je tolerowanym planem radioterapii, - przerzuty do mózgu; pacjenci muszą być bezobjawowi lub leczeni i stabilni bez sterydów i leków przeciwdrgawkowych przez co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania. Pacjenci z podejrzeniem przerzutów do mózgu w fazie przesiewowej powinni mieć wykonane badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego mózgu przed włączeniem do badania. - dostarczenie zarchiwizowanego bloku tkanki guza (lub co najmniej 15 nowo wyciętych, niebarwionych preparatów), jeśli takie próbki istnieją, - pacjenci muszą być kwalifikowani do otrzymania schematu chemioterapii opartego na pochodnych platyny jako leczenia pierwszego rzutu w raku płaskonabłonkowym płuca w stadium rozsiałym. Chemioterapia musi obejmować cisplatinę lub karboplatinę w skojarzeniu z etopozydem, - oczekiwana długość życia ≥ 12 tygodni w 1. dniu. - stan sprawności według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)/<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) na poziomie 0 lub 1 w momencie włączenia do badania, - masa ciała > 30 kg, - co najmniej 1 zmiana, nienapromieniowana wcześniej, której średnica w najdłuższym punkcie badania może być dokładnie zmierzona na początku badania za pomocą tomografii

CASPIAN (NCT03043872)
komputerowej lub rezonansu magnetycznego i która nadaje się do dokładnych, powtarzanych pomiarów zgodnie z wytycznymi RECIST 1.1., • brak wcześniejszej ekspozycji na terapię immunologiczną, w tym między innymi na inne przeciwciała anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1 i anty-ligand 2 programowanej śmierci komórki (anty-PD-L2), z wyłączeniem terapeutycznych szczepionek przeciwnowotworowych, • prawidłowa funkcja narządów i szpiku kostnego, zgodnie z poniższą definicją: ○ hemoglobina $\geq 9,0$ g/dL, ○ bezwzględna liczba neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$ (stosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów podczas badania przesiewowego jest niedozwolone), ○ liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$, ○ stężenie bilirubiny w surowicy $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN). Nie dotyczy to pacjentów z potwierdzonym zespołem Gilberta, którzy mogą zostać dopuszczeni do badania po konsultacji z lekarzem, ○ u pacjentów bez przerzutów do wątroby: ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN, ○ u pacjentów z przerzutami do wątroby: ALT i AST $\leq 5 \times$ GGN, ○ zmierzony lub obliczony klirens kreatyniny: >60 ml/min u pacjentów przyjmujących cisplatynę i >45 ml/min u pacjentów przyjmujących karboplatynę, zgodnie z wytycznymi Cockcrofta-Gaulta (na podstawie rzeczywistej masy ciała): Males: $\text{Creatinine CL (mL/min)} = \frac{\text{Weight (kg)} \times (140 - \text{Age})}{72 \times \text{Serum creatinine (mg/dL)}}$ Females: $\text{Creatinine CL (mL/min)} = \frac{\text{Weight (kg)} \times (140 - \text{Age})}{72 \times \text{Serum creatinine (mg/dL)}} \times 0.85$ • dowód statusu pomenopauzalnego lub negatywny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w przypadku pacjentek przed menopauzą. Kobiety będą uznawane za będące po menopauzie, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy bez innej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania dotyczące wieku: ○ kobiety w wieku <50 lat będą uznawane za będące po menopauzie, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu egzogennej terapii hormonalnej oraz jeśli ich poziom hormonu luteinizującego i hormonu folikulotropowego mieści się w zakresie pomenopauzalnym dla danej placówki lub przeszły sterylizację chirurgiczną (obustronne usunięcie jajników lub histerektomię), ○ kobiety w wieku 50 lat i starsze będą uważane za kobiety po menopauzie, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu stosowania wszelkich egzogennej terapii hormonalnych, przeszły menopauzę wywołaną radioterapią, a ostatnia miesiączka wystąpiła u nich >1 rok temu, przeszły menopauzę wywołaną chemioterapią, a ostatnia miesiączka wystąpiła u nich >1 rok temu lub przeszły sterylizację chirurgiczną (obustronne usunięcie jajników, obustronne usunięcie salpingektomii lub histerektomii).
Kryteria wykluczenia
• udział w planowaniu i/lub prowadzeniu badania (dotyczy zarówno personelu AstraZeneca, jak i personelu ośrodka badawczego), • poprzednie przypisanie IP w niniejszym badaniu, • jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym, chyba że jest to obserwacyjne (nieinterwencyjne) badanie kliniczne lub w okresie obserwacji badania interwencyjnego, • udział w innym badaniu klinicznym z IP w ciągu ostatnich 4 tygodni, • przeciwwskazania medyczne do chemioterapii opartej na etopozydzie i platynie (karboplatynie lub cisplatynie),

CASPIAN (NCT03043872)

- wszelka radioterapia klatki piersiowej w wywiadzie przed terapią systemową lub planowaną konsolidacyjną radioterapią klatki piersiowej. Radioterapia poza klatką piersiową w ramach opieki paliatywnej (tj. przerzuty do kości) jest dozwolona, ale musi zostać zakończona przed podaniem pierwszej dawki leku badanego,
- wszelka jednoczesna chemioterapia, szczepionki dootrzewnowe, terapia biologiczna lub hormonalna w leczeniu raka. Jednoczesne stosowanie terapii hormonalnej w przypadku schorzeń niezwiązanych z rakiem (np. hormonalnej terapii zastępczej) jest dopuszczalne,
- duży zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza) w ciągu 28 dni przed podaniem pierwszej dawki szczepionki dootrzewnowej. Uwaga: Miejscowy zabieg chirurgiczny izolowanych zmian w celu paliatywnym jest dopuszczalny,
- przebyty allogeniczny przeszczep narządu,
- występuje zespół paraneoplastyczny o podłożu autoimmunologicznym, wymagający leczenia systemowego (sterydy ogólnoustrojowe lub leki immunosupresyjne) lub występują objawy kliniczne sugerujące pogorszenie,
- czynne lub wcześniej udokumentowane choroby autoimmunologiczne lub zapalne (w tym zapalna choroba jelit [np. zapalenie okrężnicy lub choroba Leśniowskiego-Crohna], zapalenie uchyłków z wyjątkiem uchyłkowatości, toczeń rumieniowaty układowy, zespół sarkoidozy lub zespół Wegenera [ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń, choroba Gravesa-Basedowa, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie przysadki mózgowej i zapalenie błony naczyniowej oka itp.]). Wyjątki od tego kryterium stanowią:
 - pacjenci z bielactwem lub łysieniem,
 - pacjenci z niedoczynnością tarczycy (np. po zespole Hashimoto) i stabilnym stanem po hormonalnej terapii zastępczej,
 - wszelkie przewlekłe schorzenia skóry niewymagające leczenia systemowego,
 - pacjenci bez aktywnej choroby w ciągu ostatnich 5 lat mogą zostać włączeni do badania, ale tylko po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie,
 - pacjenci z celiakią kontrolowaną wyłącznie dietą,
- niekontrolowane choroby współistniejące, w tym między innymi trwające lub aktywne zakażenie, śródmiąższowa choroba płuc, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, poważne przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego związane z biegunką lub choroby psychiczne/sytuacje społeczne, które ograniczałyby przestrzeganie wymogów badania, istotnie zwiększały ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub utrudniały pacjentowi wyrażenie pisemnej świadomej zgody,
- wywiad z innym pierwotnym nowotworem złośliwym, z wyjątkiem:
 - nowotwór złośliwy leczony w celu wyleczenia, bez znanej aktywnej choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką IP i o niskim potencjalnym ryzyku nawrotu,
 - odpowiednio leczony rak skóry inny niż czerniak lub lentigo maligna bez objawów choroby,
 - odpowiednio leczony rak in situ bez objawów choroby,
- wywiad z rakiem opon mózgowo-rdzeniowych,
- wywiad z aktywnym pierwotnym niedoborem odporności,
- aktywne zakażenie, w tym gruźlica (ocena kliniczna obejmująca wywiad, badanie fizykalne i wyniki badań radiologicznych oraz testy na gruźlicę zgodnie z lokalną praktyką), wirusowe zapalenie wątroby typu B (znany dodatni wynik oznaczenia antygenu powierzchniowego HBV [HbsAg]), wirusowe zapalenie wątroby typu C lub ludzki wirus niedoboru odporności (dodatnie przeciwciała HIV 1/2). Do badania kwalifikują się pacjenci z przebyłym lub ustąpionym zakażeniem wirusem HBV (zdefiniowanym jako obecność przeciwciał rdzeniowych przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B [anty-HBc] i brak HbsAg). Pacjenci z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) kwalifikują się wyłącznie w przypadku ujemnego wyniku reakcji łańcuchowej polimerazy na obecność RNA HCV,
- aktualne lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką durwalumabu lub tremelimumabu. Wyjątki od tego kryterium stanowią:

CASPIAN (NCT03043872)
○ donosowe, wziewne, miejscowe steroidy lub miejscowe iniekcje steroidów (np. dostawowe), ○ kortykosteroidy ogólnoustrojowe w dawkach fizjologicznych nieprzekraczających 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika, ○ steroidy jako premedykacja w reakcjach nadwrażliwości (np. premedykacja przed tomografią komputerową). Premedykacja steroidami przed chemioterapią jest dopuszczalna, • otrzymanie żywej, atenuowanej szczepionki w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki dootrzewnowej. Uwaga: Pacjenci, jeśli zostali włączeni do badania, nie powinni otrzymywać żywej szczepionki podczas otrzymywania szczepionki dootrzewnowej i do 30 dni po ostatniej dawce szczepionki dootrzewnowej, • pacjentki w ciąży lub karmiące piersią, a także pacjenci płci męskiej i żeńskiej w wieku rozrodczym, którzy nie chcą stosować skutecznej antykoncepcji od badania przesiewowego do 90. dni po ostatniej dawce monoterapii durwalumabem lub 180 dni po ostatniej dawce terapii skojarzonej durwalumab + tremelimumab, • znana alerggia lub nadwrażliwość na durwalumab, tremelimumab, etopozyd, karboplatynę, cisplatynę lub którykolwiek z ich składników pomocniczych, • wcześniejsza randomizacja lub leczenie w poprzednim badaniu klinicznym durwalumabu i/lub tremelimumabu, niezależnie od przydziału do ramienia leczenia. W przypadku pacjentów, którzy wyrazili zgodę na badanie genetyczne, obowiązują następujące kryteria wykluczenia: ○ poprzedni allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, ○ transfuzja krwi pełnej bez leukocytów w ciągu 120 dni od pobrania próbki genetycznej.

ECOG - ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*; WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*); ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); HBV - wirus zapalenia wątroby typu B; HCV - wirus zapalenia wątroby typu C.

Uwaga 7.

Uwaga 7.1

„W AKL niekompletnie opisano zastosowaną w badaniu ASTRUM-005 interwencję. W ramach jej opisu pominięto, iż pacjenci po progresji choroby mogli stosować serplulimab, jeżeli istniała potencjalna korzyść z leczenia⁵. Zgodnie z „Supporting Information” do pracy Cheng 2025⁶, serplulimab stosowano po pierwotnej progresji u 107 (27,5%) pacjentów z ramienia interwencji. Powyższe doprowadziło do braku równowagi dot. odsetka pacjentów stosujących immunoterapię w kolejnej linii leczenia z porównywanymi ramion (31,6% vs 10,2%).

Agencja prosi o przedstawienie dyskusji na temat wpływu zastosowania serplulimabu w ramach drugiej linii leczenia w ramieniu interwencji na wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa z badania ASTRUM-005 oraz przedstawienie analizy z pominięciem potencjalnych efektów leczenia serplulimabem w ramach drugiej linii leczenia. Należy wskazać, iż uzgodniony program lekowy umożliwia leczenie wnioskowaną interwencją do czasu progresji choroby.

uzasadnienie (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Zgodnie z protokołem do badania ASTRUM-005, leczenie należało przerwać w przypadku wystąpienia oznak progresji choroby, zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. Jednakże, biorąc pod uwagę ograniczoną dostępność i skuteczność lub większą toksyczność opcji terapeutycznych po odstawieniu leku, a także w celu lepszego dostosowania do standardowej praktyki klinicznej, pacjent z pierwszą udokumentowaną progresją choroby spełniający wszystkie poniższe warunki mógł kontynuować leczenie zgodnie z decyzją badacza, po odpowiedniej rozmowie i uzyskaniu świadomej zgody pacjenta:

- (1) Brak objawów klinicznych (w tym pogorszenia wyników badań laboratoryjnych) wskazujących na znaczny postęp choroby.
- (2) Stabilny wynik w skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*).
- (3) Brak szybkiej progresji choroby lub progresji guza wymagającej pilnej interwencji medycznej w newralgicznych miejscach anatomicznych (np. ucisk rdzenia kręgowego).
- (4) Funkcja głównych narządów spełnia kryteria włączenia i wykluczenia z badania.
- (5) Uczestnik powinien ponownie podpisać formularz świadomej zgody (Cheng 2022_ supplement, *Trial protocol*, s. 67).

W takim przypadku leczenie kontynuowano do momentu drugiej progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu, wycofania zgody lub utraty pacjenta z okresu

⁵ EPAR Hetronifly: “After finishing the initial treatment period, patients in both study arms who had disease progression and might benefit from their assigned treatment in addition to second line chemotherapy, could be eligible to continue with their assigned treatment in the post-PD treatment period as optional by the Investigator.” https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hetronifly-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 05.09.2025 r.]

⁶ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cac2.70032> [dostęp: 05.09.2025 r.]

obserwacji. Pacjenci, którzy przegrali leczenie w ramach badania z powodu niedopuszczalnej toksyczności, wycofania zgody lub z przyczyn innych niż progresja choroby, nie kwalifikowali się do kontynuacji leczenia w ramach badania po wystąpieniu progresji choroby.

Zgodnie z „Supporting Information” do pracy Cheng 2025, 49,6% pacjentów (n=193) z grupy leczonej serplulimabem i 46,9% pacjentów (n=92) z grupy otrzymującej placebo, otrzymywało ≥ 1 terapię po pierwszej progresji choroby. Chemioterapię w drugiej linii leczenia stosowało 37,5% pacjentów w grupie serplulimabu i 41,8% pacjentów w grupie placebo, natomiast immunochemioterapię stosowało odpowiednio 31,6% i 10,2%. Wśród nich, serplulimab po pierwotnej progresji stosowano u 107 (27,5%) pacjentów z ramienia interwencji (Cheng 2025_Supporting Information, s. 11).

Jak wyjaśniono w ramach Uwagi 6, pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ASTRUM-005 było przeżycie całkowite (OS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu, niezależnie od związku przyczynowo-skutkowego z badanym leczeniem. Ponadto w badaniu oceniano drugorzędowe punkty końcowe, w tym:

- przeżycie wolne od progresji (PFS), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej progresji choroby lub zgonu (z dowolnej przyczyny),
- drugie przeżycie wolne od progresji (PFS2), definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji w kolejnej linii leczenia lub zgonu (z dowolnej przyczyny),
- obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), definiowane jako odsetek osób badanych, u których najlepsze ogólne odpowiedzi na leczenie oceniano jako odpowiedź całkowita lub częściowa,
- czas trwania odpowiedzi (DoR), definiowano jako czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) do pierwszej progresji choroby lub zgonu (w zależności od tego co nastąpi wcześniej),
- zdarzenia niepożądane, definiowane jako częstość występowania działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia i ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z kryteriami PL B.6, leczenie immunoterapią należy kontynuować do czasu stwierdzenia pierwszej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub maksymalnie przez 12 miesięcy. Z metodologicznego punktu widzenia, kontynuacja leczenia w drugiej linii po pierwszej progresji choroby może być problematyczna, ponieważ może wprowadzać heterogeniczność do leczenia, a także potencjalny błąd (tj. błąd selekcji po stronie przez badacza i/lub protokołu badania) (EMA 2024). Leczenie serplulimabem w drugiej linii wykracza poza oczekiwane wskazanie i może przysłać rzeczywistą skuteczność leczenia pierwszej linii ale jedynie w kontekście wyników przeżycia całkowitego (OS), które definiowano jako czas od randomizacji do zgonu. Pozostałe punkty końcowe, zgodnie z ich definicją, oceniano do pierwszej progresji choroby lub zgonu. Należy przyznać, że wyniki porównania bezpośredniego z badania ASTRUM-005 (serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii), jak i pośredniego (porównanie z atezolizumabem i durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią), w zakresie przeżycia całkowitego (OS), mogą być do pewnego stopnia „skażone” tym, że pacjenci przyjmowali immunoterapię dłużej niż do czasu pierwszej progresji choroby. Jednak mimo to wyniki porównania pośredniego wykazały, że leczenie serplulimabem + CT nie różniło się istotnie statystycznie względem atezolizumabu + CT, ani względem durwalumabu + CT w zakresie

wydłużenia przeżycia całkowitego (OS) w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania, niezależnie od mediany okresu obserwacji. Leczenie serplulimabem + CHT wykazało istotną przewagę względem leczenia atezolizumabem + CT i durwalumabem + CT w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji (PFS) i odsetka pacjentów wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR), tj. w zakresie punktów końcowych ocenianych do pierwszej progresji, na które możliwość leczenia w drugiej linii nie ma wpływu.

Warto zauważyć, że zgodnie z protokołem do badania IMpower133, leczenie atezolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią należało przerwać u wszystkich pacjentów, u których występują objawy progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST v1.1, jednakże, z uwagi na fakt, że pacjenci mają ograniczone możliwości leczenia, mogli kontynuować leczenie po progresji choroby, według uznania badacza po odpowiedniej rozmowie i uzyskaniu jego świadomej zgody, wyłącznie w przypadku spełnienia wszystkich poniższych kryteriów:

- (1) Dowody na korzyść kliniczną z leczenia, ocenione przez badacza.
- (2) Brak objawów klinicznych (w tym pogorszenia wyników badań laboratoryjnych lub pogarszającej się hiperkalcemii) wskazujących jednoznacznie na postęp choroby.
- (3) Brak pogorszenia stanu sprawności wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), które można by przypisać postępowi choroby.
- (4) Brak progresji choroby w newralgicznych miejscach anatomicznych (np. choroba opon mózgowo-rdzeniowych), których nie można leczyć za pomocą dozwolonych w protokole interwencji medycznych.
- (5) Uczestnik musi wyrazić pisemną zgodę na odroczenie alternatywnych opcji leczenia na rzecz kontynuacji leczenia w badaniu w momencie początkowej progresji (IMpower133_protocol, s. 11).

Z kolei zgodnie z protokołem do badania CASPIAN, leczenie durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią mogło być kontynuowane do momentu progresji choroby, zgodnie z oceną badacza. Jednak pacjenci, którzy nadal odnosili korzyści z przypisanego im leczenia w momencie ostatecznego odcięcia danych (DCO), mogli kontynuować leczenie tak długo, jak oni i ich lekarz uważają, że odnoszą korzyści kliniczne (CASPIAN_protocol s. 9). Zgodnie z powyższym, zarówno protokół do leczenia interwencją wnioskowaną, jak i protokoły dla badań dotyczących komparatorów dopuszczały możliwość leczenia po pierwszej progresji choroby.

Na stronie ESMO zidentyfikowano kartę oceny ESMO-MCBS (ang. *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale*) dla serplulimabu (Hetronifly®). Wyniki ESMO-MCBS są oparte na recenzowanych raportach z badań klinicznych. Są one generowane przy użyciu zatwierdzonej metodologii standardowej i są weryfikowane przez zespół klinicystów i statystyków przed publikacją. Wyniki ESMO-MCBS powinny być interpretowane w kontekście zmieniającego się krajobrazu leczenia, w połączeniu z wytycznymi praktyki klinicznej.

Serplulimab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jako wskazanie w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozsianym stadium (ES-SCLC), na podstawie wyników przeżycia całkowitego (OS), pochodzących z badania ASTRUM-005, uzyskał ocenę 4 punktów w 5-punktowej skali przeznaczonej dla oceny interwencji przeznaczonych do leczenia paliatywnego (ang. *non-curative setting*). W praktyce ocena „4” oznacza duży pożytek kliniczny i odnosi się do istotnej, klinicznie

znaczącej poprawy wyników a interwencję ocenia jako wartościową i uzasadnioną. Dla porównania, atezolizumab na podstawie wyników badania IMpower 133 oraz durwalumab na podstawie wyników badania CASPIAN otrzymały ocenę 3 punktów, co w praktyce oznacza umiarkowany pożytek kliniczny.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników ocen dla serplulimabu oraz dla atezolizumabu i durwalumabu na podstawie ESMO-MCBS (ESMO-MCBS).

Ryc. 6 Wynik oceny serplulimabu oraz atezolizumabu i durwalumabu zgodnie z ESMO-MCBS (zmodyfikowane, ESMO-MCBS).

Tested Agent(s)	Combined Agent(s)	Control Arm	Tumour Type	Tumour Sub-type	Tumour Sub-group	Trial Name	Ref.	Score
Serplulimab	Carboplatin + etoposide	Placebo + carboplatin + etoposide	Thoracic malignancies	Small-cell lung cancer		ASTRUM-005		4
Atezolizumab	Carboplatin + etoposide	Placebo + carboplatin + etoposide	Thoracic malignancies	Small-cell lung cancer		IMpower133	 	3
Durvalumab	Etoposide ± carboplatin or cisplatin	Platinum-etoposide	Thoracic malignancies	Small-cell lung cancer		CASPIAN	 	3

Uwaga 7.2

W ramach charakterystyki metody syntezy danych opisano, iż w przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku oraz jeżeli badania charakteryzowałyby się identycznym okresem obserwacji obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*). W AKL nie przeprowadzono szacunków ww. parametrów.”

Odpowiedź:

W Tab. 32 przedstawiono częstość zdarzeń niepożądanych podczas leczenia serplulimabem + CH w porównaniu z CH, dla których uzyskano istotność statystyczną w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowani, z uwzględnieniem wyliczeń liczby pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNT, ang. *number needed to treat* lub NNH, ang. *number needed to harm*).

Tab. 32 Profil bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania (Cheng 2022, Cheng 2025).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią	RR* [95% CI], wartość p	RD* [95% CI], wartość p	NNT/NNH [95% CI]
Pierwsza analiza okresowa					
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)					
Dowolne AE, n (%)	272/389 (69,9%)	110/196 (56,1%)	1,25 [1,08; 1,43]	0,14 [0,05; 0,22]	NNH=7,25 [5; 18]

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią	RR* [95% CI], wartość p	RD* [95% CI], wartość p	NNT/NNH [95% CI]
			p=0,002	p=0,001	
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, n (%)					
Obniżony poziom sodu, n (%)	93/389 (23,9%)	26/196 (13,3%)	1,80 [1,21; 2,69] p=0,004	0,11 [0,04; 0,17] p=0,001	NNH=9 [6; 23]
Obniżony poziom potasu, n (%)	55/389 (14,1%)	14/196 (7,1%)	1,98 [1,13; 3,47] p=0,017	0,07 [0,02; 0,12] p=0,006	NNH=14 [8; 50]
Obniżony poziom wapnia, n (%)	39/389 (10,0%)	10/196 (5,1%)	1,97 [1,00; 3,85] p=0,049	0,05 [0,01; 0,09] p=0,024	NNH=20 [11; 158]
Wymioty, n (%)	75/389 (19,3%)	58/196 (29,6%)	0,65 [0,48; 0,88] p=0,005	-0,10 [-0,18; -0,03] p=0,007	NNH=10 [6; 36]
Duszność, n (%)	26/389 (6,7%)	27/169 (13,8%)	0,49 [0,29; 0,81] p=0,005	-0,07 [-0,13; -0,02] p=0,010	NNH=14 [8; 60]
Zaburzenia układu endokrynologicznego, n (%)	93/389 (23,9%)	16/169 (8,2%)	2,93 [1,77; 4,84] p=0,000	0,16 [0,10; 0,21] p=0,000	NNH=6 [5; 10]
Niedoczynność tarczycy, n (%)	63/389 (16,2%)	7/169 (3,6%)	4,53 [2,12; 9,71] p=0,000	0,13 [0,08; 0,17] p=0,000	NNH=8 [6; 12]
Nadczynność tarczycy, n (%)	44/389 (11,3%)	6/169 (3,1%)	3,69 [1,60; 8,52] p=0,002	0,08 [0,04; 0,12] p=0,000	NNH=12 [8; 23]
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym, n (%)					
AE o podłożu immunologicznym, n (%)	144/389 (37,0%)	36/169 (18,4%)	2,02 [1,46; 2,78] p=0,000	0,19 [0,11; 0,26] p=0,000	NNH=5 [4; 9]
AE o podłożu immunologicznym o 1 i 2. stopniu nasilenia, n (%)	107/389 (27,5%)	25/169 (12,8%)	2,16 [1,45; 3,22] p=0,000	0,15 [0,08; 0,21] p=0,000	NNH=7 [5; 12]
Druga analiza okresowa					
Dowolne AE, n (%)	273/389 (70,2%)	113/196 (57,7%)	1,22 [1,06; 1,40] p=0,004	0,13 [0,4; 0,21] p=0,003	NNH=8 [5; 24]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)					
Niedoczynność tarczycy, n (%)	60/389 (15,4%)	5/196 (2,6%)	6,05 [2,47; 15,81] p=0,000	0,13 [0,09; 0,17] p=0,000	NNH=8 [6; 12]
Nadczynność tarczycy, n (%)	45/389 (11,6%)	6/196 (3,1%)	3,78 [1,64; 8,70] p=0,002	0,09 [0,05; 0,12] p=0,000	NNH=12 [8; 22]

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią	RR* [95% CI], wartość p	RD* [95% CI], wartość p	NNT/NNH [95% CI]
AE o podłożu immunologicznym, n (%)	147/389 (37,8%)	38/196 (19,4%)	1,95 [1,43; 2,66] p=0,000	0,18 [0,11; 0,26] p=0,000	NNH=5 [4; 9]

Uwaga 8.

„AE nie opiera się na wynikach przedstawionych w AKL, dotyczy to wartości dla parametrów PFS i OS. Wyniki dla podanej mediany czasu obserwacji wynoszącej 42,38 miesiąca nie zostały uwzględnione w AKL. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. wyniki zdrowotne uwzględniane w analizie ekonomicznej dla interwencji oraz komparatorów powinny być określone na podstawie analizy klinicznej.

Charakterystykę populacji w AE określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z populacji ITT badania ASTRUM-005. Agencja prosi o przedstawienie dowodów potwierdzających, iż wskazana populacja odpowiada populacji docelowej (tj. populacji polskiej spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego).

uzasadnienie (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

W Analizie Klinicznej (AKL) zostały przedstawione dane pochodzące z pierwszej (data odcięcia danych: 22 października 2021 roku, medianą czasu obserwacji wynoszącą 12,3 miesiąca), drugiej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca) i trzeciej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2023 roku, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 31,6 miesiąca). Dane z mediany czasu obserwacji wynoszącej 42,38 miesiąca pochodzą z analizy końcowej badania ASTRUM-005. Wyniki tej analizy przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Cheng 2025a, który w przestrzeni publicznej ukazał się po dacie ostatniego wyszukiwania medycznych baz danych.

W momencie odcięcia danych dla końcowej analizy (data odcięcia danych: 7 maja 2024 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 42,38 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 15,8 w porównaniu z 11,1 miesiąca (HR=0,60; 95% CI: 0,49-0,73) w poszczególnych grupach; szacowany 4-letni wskaźnik OS (95% CI) wyniósł odpowiednio 21,9% (17,6-26,6) i 7,2% (3,8-12,1). Mediana przeżycia całkowitego (PFS) w ocenie niezależnej komisji ds. przeglądu radiologicznego (IRRC) zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 wyniosła odpowiednio 5,8 i 4,3 miesiąca (HR=0,47; 95% CI: 0,38-0,57). Profil bezpieczeństwa był zgodny z wcześniejszymi wynikami. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemioterapii, o 3. lub wyższym stopniu nasilenia, wystąpiły u 136 (35,0%) i 57 (29,1%) pacjentów w odpowiednich grupach. W badaniu nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

W Tab. 33 przedstawiono wyniki przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) w populacji pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania podczas analizy końcowej (data odcięcia danych: 7 maja 2024 roku) z badania ASTRUM-005.

Tab. 33 Skuteczność serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do chemoterapii u pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania: przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) podczas analizy końcowej (Cheng 2025a).

Punkt końcowy	Serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią, n=389	Placebo w skojarzeniu z chemioterapią, n=196
Przeżycie całkowite (OS)		
4-letni współczynnik przeżycia całkowitego [95% CI], %	21,9% [17,6-26,6]	7,2% [3,8-12,1]
Mediana OS, miesiące	15,8	11,1
Współczynnik ryzyka (HR) zgonu [95% CI], wartość p	0,60 [0,49; 0,73] p<0,001	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)		
Mediana PFS, miesiące	5,8	4,3
Współczynnik ryzyka (HR) zgonu [95% CI], wartość p	0,47 [0,38; 0,57] p<0,001	

OS - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*).

Charakterystyka populacji zastosowana w modelu ekonomicznym została określona na podstawie danych klinicznych pacjentów z populacji ITT badania ASTRUM-005. W ramach charakterystyki populacji określono: średni wiek, proporcję mężczyzn, średnią masę ciała, średni wzrost oraz wartość średniej powierzchni ciała (BSA), wyznaczona na podstawie średniej masy ciała i średniego wzrostu pacjentów. Zgodnie z zapisami programu lekowego, do leczenia kwalifikują się pacjenci w wieku powyżej 18. roku życia niezależnie od płci. Program lekowy nie precyzuje jednak parametrów takich jak masa ciała czy powierzchnia ciała, które nie są kryteriami włączenia. Średni wiek przyjęty w modelu (62 lata) mieści się w przedziale wiekowym objętym programem lekowym. Przyjęto założenie, że pozostałe cechy demograficzne (masa ciała, BSA) w populacji modelowej są zbliżone do populacji polskiej spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego.

Uwaga 9.

„Biorąc pod uwagę, iż w opinii Agencji chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie nie stanowi komparatora dla pacjentów z populacji docelowej, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy i analiza ekonomiczna powinna zawierać odpowiednie szacunki.

uzasadnienie (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie to właściwy komparator dla ocenianej interwencji. Zgodnie z odpowiedzią na Uwagę 1. niniejszego pisma chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie jest wskazywana przez polskie wytyczne kliniczne, a także stanowiła komparator w badaniu rejestracyjnym Hetronifly® w omawianym wskazaniu (ASTRUM-005).

Uwzględniając jednak uwagę zawartą w piśmie zdecydowano się zamieścić poniżej wyniki porównania kosztów leczenia terapii serplulimabem, atezolizumabem i durwalumabem przy założeniu jednakowej skuteczności. Przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, z uwagi na fakt, że zgodnie z wynikami badań poszczególnych terapii mediana PFS wynosiła od 5,1 mies. dla durwalumabu do 5,82 dla serplulimabu (Tab. 34).

Tab. 34. Mediana PFS w badaniach serplulimabu, atezolizumabu i durwalumabu.

Substancja czynna	Serplulimab skojarzony z chemioterapią	Atezolizumab skojarzony z chemioterapią	Durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią
Badanie	ASTRUM-005	IMPower133	CASPIAN
N	389	201	268
Mediana PFS (95%CI) (miesiące)	5,82	5,2 (95% CI: 4,4; 5,6)	5,1 (95% CI: 4,7; 6,2)

Na podstawie wyników modelu ekonomicznego typu CUA oszacowano wartość QALY w perspektywie rocznej. W obliczeniach wykorzystano dane dotyczące terapii serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią. Ze względu na charakter zastosowanej analizy (analiza minimalizacji kosztów) wartości QALY pozostają identyczne dla wszystkich porównywanych terapii.

W przypadku refundacji wnioskowanego serplulimabu w I linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium, lek ten będzie podawany dożylnie w ramach programu lekowego B.6, analogicznie jak refundowane już w tym programie atezolizumab i durwalumab. Na podstawie informacji przekazanych przez Agencję do refundacji w analizowanym wskazaniu wszedł także atezolizumab w formie podskórnej, co wiąże się z innymi kosztami związanymi z podaniem, w porównaniu do formy podania dożylnego (założono, że podanie podskórne nie wymaga hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu, a przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu). Pacjent leczony w programie lekowym B.6 odbywa regularne hospitalizacje i/lub porady ambulatoryjne związane z podaniem leków i monitorowaniem stanu zdrowia. Ponadto diagnostyka w programie rozliczana jest na zasadzie ryczałtu.

Ze względu na różnice w harmonogramie dawkowania analizowanych leków w analizie uwzględniono koszty ich podania, ponieważ mogą one różnić się pomiędzy ocenianymi terapiami. Dodatkowo w ramach minimalizacji oszacowano pozostałe koszty PL, tj.: koszt monitorowania i diagnostyki, w tym: koszt diagnostyki i koszt porad ambulatoryjnych. Koszt atezolizumabu w formie podskórnej przyjęto za kosztem efektywnych atezolizumabu podawanego dożylnie podawana, uzyskanym na podstawie ostatnich dostępnych danych z Uchwał Rady NFZ oraz danych refundacyjnych DGL. Szczegółowe dane wykorzystane w analizie minimalizacji kosztów oraz sama analiza zostały przedstawione w arkuszu Excel dołączonym do niniejszego pisma. Wyniki porównania w wariancie z RSS i bez RSS zestawiono odpowiednio w Tab. 35 i Tab. 36.

Tab. 35. Oszacowanie CER w wariancie z RSS.

Interwencja	QALY	Koszt całkowity [zł]	CER [zł/QALY]
Serplulimab + ChT	████	██████	██████
Atezolizumab (dożylnie) + ChT	████	██████	██████
Durwalumab + ChT	████	██████	██████
Atezolizumab (podskórnie) + ChT	████	██████	██████

Tab. 36. Oszacowanie CER w wariancie bez RSS.

Interwencja	QALY	Koszt całkowity [zł]	CER [zł/QALY]
Serplulimab + ChT	████	██████	██████
Atezolizumab (dożylnie) + ChT	████	██████	██████
Durwalumab + ChT	████	██████	██████
Atezolizumab (podskórnie) + ChT	████	██████	██████

Uwaga 10.

„W opinii Agencji, dla porównania serplulimab + chemioterapia vs. atezolizumab + chemioterapia oraz durwalumab + chemioterapia, konieczne jest przeprowadzenie w ramach analizy wrażliwości obliczeń, w których wykorzystane zostaną tylko parametry o wykazanej znamienności statystycznej; pozostałe parametry powinny być wykluczone z modelowania lub też powinny mieć neutralny wpływ na wynik modelu.

Dodatkowo zgodnie z zapisami ChPL Hetronifly: „Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt po rozcieńczeniu należy zużyć natychmiast. Rozcieńczonego roztworu nie wolno zamrażać. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik”. Na podstawie powyższego Agencja prosi o przedłożenie w ramach analizy wrażliwości scenariusza dot. tzw. „wastage”, czyli niezużytej ilości leku, która pozostaje w fiolce po odmierzeniu dokładnej dawki dla pacjenta.

W analizie nie przedstawiono wyników przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości.

uzasadnienie (§ 5 ust. 9 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości dokonano oceny wpływu zmian siedmiu parametrów modelu, które podlegały niepewności lub wynikały z zaleceń AOTMiT. Wyjątek stanowiło porównanie z chemioterapią dla którego oceniano wpływ 5 parametrów (z racji braku wpływu zmiany źródła HR dla TTOT). W nowej wersji modelu ekonomicznego dostarczonego przez wnioskodawcę, który został zaktualizowany o dane kosztowe, przeprowadzono analizę wrażliwości dla ośmiu scenariuszy. W odpowiedzi na niniejszą uwagę w ramach analizy wrażliwości uwzględniono tzw. „wastage”, czyli niezużyta ilość leku, która pozostaje w fiolce po odmierzeniu dokładnej dawki dla pacjenta. W modelu ekonomicznym średnią liczbę opakowań leku Hetronifly® na cykl liczono na podstawie rozkładu masy ciała w badaniu ASTRUM-005. Obliczenia dawkowania serplulimabu w zależności od masy ciała przedstawiono w Tab. 37. Wyznaczoną średnią liczbę opakowań leku Hetronifly® na 1 cykl leczenia wykorzystano dalej jako wartość wyjściową do liczenia kosztów leczenia ocenianą interwencją.

Wyniki analizy wrażliwości dla ośmiu analizowanych scenariuszy dla porównania z atezolizumabem z chemioterapią, durwalumabem z chemioterapią i sześciu scenariuszy dla porównania z samą chemioterapią przedstawiono w Tab. 38 - Tab. 43.

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 44 - Tab. 46, odpowiednio dla porównania z atezolizumabem z chemioterapią, durwalumabem z chemioterapią i samą chemioterapią.

Tab. 37. Obliczenia dawkowania serplulimabu w zależności od masy ciała na podstawie badania ASTRUM-005.

Masa ciała (kg)	Rozkład skumulowany	Udział w przedziale (nieskumulowany)	Liczba fiolek	Rozkład fiolek
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

████	██████	██	██	██
██	██████	██	██	██
██	██████	██	██	██
████	██████	██	██	██
████	██████	██	██	██
████	██████	██	██	██
████████████████████				██

Tab. 38. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z atezolizumabem + chemioterapia (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Hetronifly® + ChT	Atezolizumab + ChT	Różnica	Hetronifly® + ChT	Atezolizumab + ChT	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia								
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS								
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS								
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu								
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych								
Inny wariant użyteczności								
Uwzględnie tzw. "wastage"								

Tab. 39. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z atezolizumabem + chemioterapia (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Hetronifly® + ChT	Atezolizumab + ChT	Różnica	Hetronifly® + ChT	Atezolizumab + ChT	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia								
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS								

Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS								
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu								
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych								
Inny wariant użyteczności								
Uwzględnie tzw. "wastage"								

Tab. 40. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z durwalumabem + chemioterapia (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Hetronify® + ChT	Durwalumab+ ChT	Różnica	Hetronify® + ChT	Durwalumab + ChT	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia								
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS								
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS								
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu								
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych								
Inny wariant użyteczności								
Uwzględnie tzw. "wastage"								

Tab. 41. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z durwalumabem + chemioterapia (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Hetronify® + ChT	Durwalumab + ChT	Różnica	Hetronify® + ChT	Durwalumab + ChT	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia								
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS								
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS								
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu								
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych								
Inny wariant użyteczności								
Uwzględnie tzw. "wastage"								

Tab. 42. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z chemioterapią (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Hetronify® + ChT	ChT	Różnica	Hetronify® + ChT	ChT	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia								
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu								

RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych								
Inny wariant użyteczności								
Uwzględnie tzw. "wastage"								

Tab. 43. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z chemioterapią (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana
	Hetronifly® + ChT	ChT	Różnica	Hetronifly® + ChT	ChT	Różnica		
Sc. podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia								
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu								
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych								
Inny wariant użyteczności								
Uwzględnie tzw. "wastage"								

Tab. 44. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z atezolizumabem + chemioterapia (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Stopa dyskontowa 0%				
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia				
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS				

Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Inny wariant użyteczności	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Uwzględnie tzw. "wastage"	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Tab. 45. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z durwalumabem + chemioterapia (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Stopa dyskontowa 0%	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Inny wariant użyteczności	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Uwzględnie tzw. "wastage"	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Tab. 46. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z chemioterapią (zaktualizowane).

Scenariusz	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Stopa dyskontowa 0%	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■

Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia	████	████	████	████
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS	████	████	████	████
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS	████	████	████	████
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu	████	████	████	████
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych	████	████	████	████
Inny wariant użyteczności	████	████	████	████
Uwzględnie tzw. "wastage"	████	████	████	████

W nowej wersji modelu dostarczonego przez wnioskodawcę przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z atezolizumabem, durwalumabem i chemioterapią (odpowiednio: Tab. 47, Tab. 48 i Tab. 49) są zbieżne z wynikami analizy podstawowej. Wyniki analizy w wariancie z RSS dla porównania z atezolizumabem, durwalumabem i chemioterapią przedstawiono odpowiednio na [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED], z kolei wyniki w wariancie bez RSS odpowiednio na [REDACTED], [REDACTED] i [REDACTED].

Tab. 47. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z atezolizumabem.

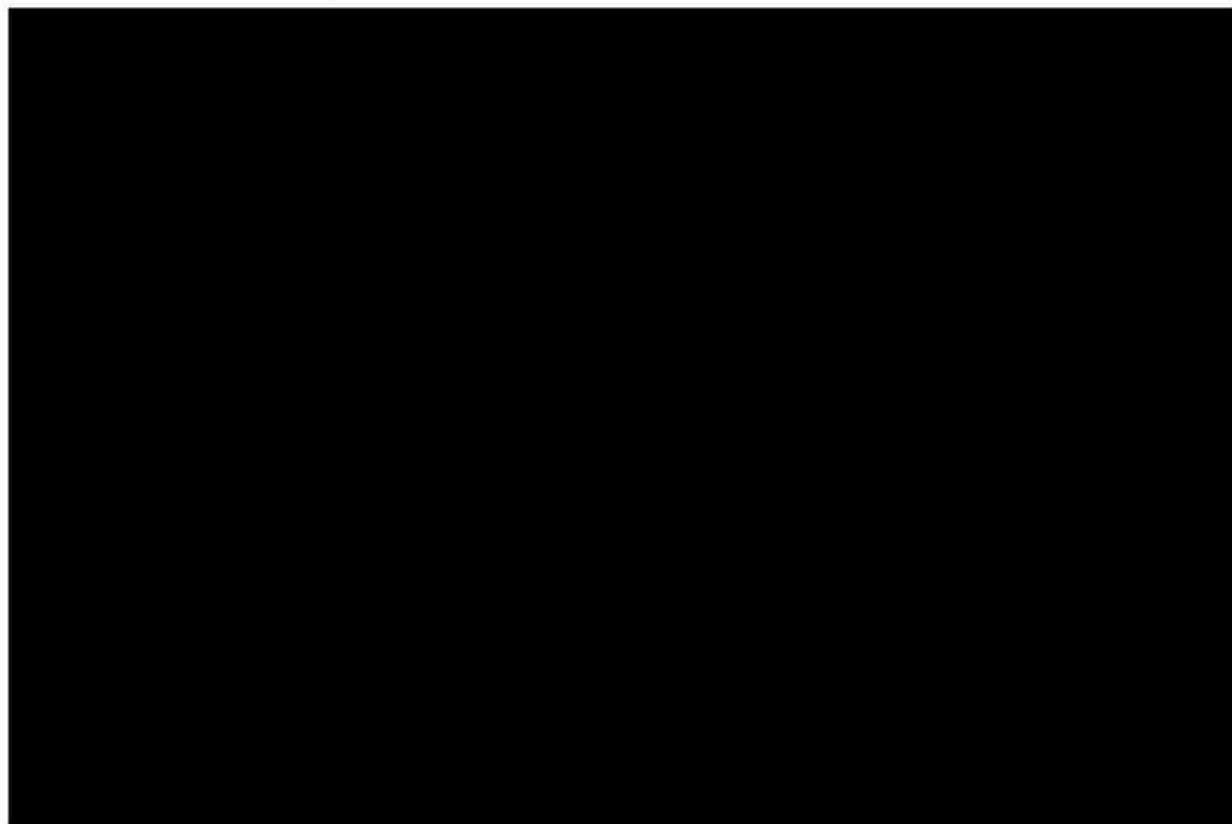
Średnia różnica QALY	Różnica w kosztach całkowitych [zł]	ICUR [zł/QALY]
Z RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 48. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z durwalumabem.

Średnia różnica QALY	Różnica w kosztach całkowitych [zł]	ICUR [zł/QALY]
Z RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 49. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z chemioterapią.

Średnia różnica QALY	Różnica w kosztach całkowitych [zł]	ICUR [zł/QALY]
Z RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

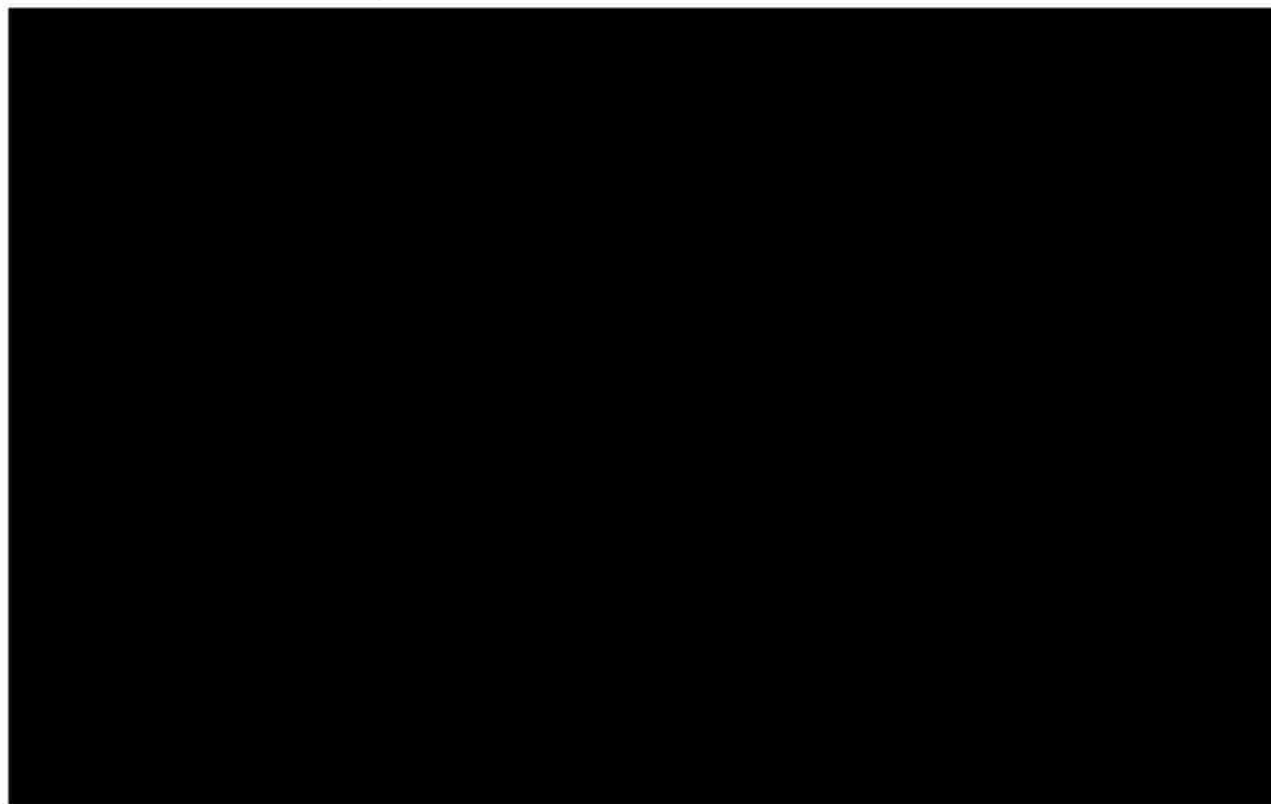
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Uwaga 11.

„W ramach BIA uwzględniono wyłącznie koszty poszczególnych substancji czynnych stosowanych w ramach wnioskowanego programu lekowego. Agencja wskazuje, iż należy uwzględnić wszystkie koszty związane ze stosowaniem ww. leków, ponieważ przyjęto odmiennie okresy leczenia.

Należy także zweryfikować przyjętą w modelu BIA średnią masę ciała pacjentów.

uzasadnienie (§ 6 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o dane kosztowe dotyczące podania leków oraz o koszty monitorowania leczenia. W oszacowaniach pominięto koszt chemioterapii (karboplatyna, etopozyd), gdyż nie stanowi on kosztu różniącego pomiędzy poszczególnymi strategiami leczenia. Chemioterapia występuje w leczeniu jedynie w fazie indukcji (4 cykle) we wskazaniu leczenia raka drobnokomórkowego (karboplatyna + etopozyd). Schemat dawkowania i czas stosowania chemioterapii jest taki sam dla skojarzenia z serplulimabem i atezolizumabem. Leczenie durwalumabem odbywa się w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną lub cisplatyną. Zgodnie z założeniami przyjętymi w modelu ekonomicznym, w ramach niniejszej analizy założono, że leczenie durwalumabem będzie odbywało się w skojarzeniu z etopozydem i karboplatyną. Założenie takie będzie miało niewielki wpływ na wyniki analizy ze względu na niski koszt cisplatyny.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w Tab. 50 - Tab. 57.

Średnia masa ciała pacjentów równa 68,4 kg została przyjęta za danymi prezentowanymi w modelu ekonomicznym. Masa ciała wynika z charakterystyki populacji badania ASTRUM-005, w którym większość pacjentów była pochodzenia azjatyckiego (67,4% w grupie pacjentów otrzymujących serplulimab + CHT i 70,9% w grupie pacjentów otrzymujących CHT).

Tab. 50 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba leczonych pacjentów						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty leków [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty podania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Łączne koszty [zł]						

Tab. 51 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz najbardziej prawdopodobny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba leczonych pacjentów						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty leków [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty podania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Łączne koszty [zł]					30 915 240,75	68 811 078,59

Tab. 52 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba leczonych pacjentów						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty leków [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty podania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Łączne koszty [zł]						

Tab. 53 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz minimalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba leczonych pacjentów						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty leków [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty podania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Łączne koszty [zł]					29 046 692,08	63 191 337,25

Tab. 54 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant z RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba leczonych pacjentów						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty leków [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty podania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Łączne koszty [zł]						

Tab. 55 Wyniki scenariusza istniejącego, nowego i analizy inkrementalnej - scenariusz maksymalny (wariant bez RSS).

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba leczonych pacjentów						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty leków [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty podania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Łączne koszty [zł]					33 940 034,58	77 908 860,61

Tab. 56 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem RSS.

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba leczonych pacjentów						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty leków [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty podania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Łączne koszty [zł]						

Tab. 57 Wyniki analizy wrażliwości - prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat z perspektywy NFZ w wariantcie podstawowym bez uwzględnienia RSS.

Parametr	Sc. istniejący		Sc. nowy		Analiza inkrementalna	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba leczonych pacjentów						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty leków [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Koszty podania [zł]						
serplulimab (Hetronifly®)						
durwalumab (Imfinzi®)						
atezolizumab (Tecentriq®) i.v.						
atezolizumab (Tecentriq®) s.c.						
Łączne koszty [zł]					23 492 429,24	47 583 690,43

Uwaga 12.

„Nie odniesiono się do warunków utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Hetronifly zawartych w art. 15 Ustawy o refundacji. Wskazanie, iż serplulimab nie jest obecnie refundowany w ramach żadnej grupy limitowej i w związku z powyższym będzie konieczne utworzenie nowej grupy limitowej, należy uznać za niewystarczające.

uzasadnienie (§7 ust. 2 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Wnioskodawca wnioskuje o refundację serplulimabu (Hetronifly®) w ramach istniejącego programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka płucnej (ICD-10: C45)”.

Zgodnie z artykułem 15. Ustawy Refundacyjnej, do grupy limitowej kwalifikuje się:

- 1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
- 2) środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
 - a) tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
 - b) podobnej skuteczności.

Po zasięgnięciu opinii Prezesa Agencji, której podstawą jest porównanie wielkości kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego w danym stanie klinicznym, dopuszcza się w trakcie obowiązywania decyzji refundacyjnej tworzenie odrębnych lub wspólnych grup limitowych oraz dokonanie zmiany w grupach limitowych, która następuje przez zmianę z urzędu decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.

Z racji tego, że obecnie nie jest refundowany żaden preparat serplulimabu w leczeniu chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), wnioskowana jest refundacja analizowanej technologii w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna) Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - a. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego

wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo,

- b. zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - c. wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30 % minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
 - 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Kwalifikacji do odpowiedniej odpłatności dokonuje się przy założeniu stosowania jednej DDD dobowo. W przypadku braku DDD kwalifikacji dokonuje się w oparciu o koszt 30-dniowej terapii.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu leczniczego Hetronifly® w ramach kategorii odpłatności „bezpłatnie” w ramach osobnej grupy limitowej. Obecnie każda z substancji czynnych stosowanych w programie lekowym B.6 w terapii I linii chorych na drobnokomórkowego raka płuca, tj. atezolizumab i durwalumab, posiada odrębną grupę limitową.

Uwaga 13.

„W ramach analizy wpływu na budżet wskazano, iż przeprowadzono ankietę wśród 5 ekspertów klinicznych. Agencja prosi o wskazanie ekspertów biorących udział w opracowaniu ankiety oraz przedłożenie dokumentu celem weryfikacji.

uzasadnienie (§8 ust. 2 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

Na potrzeby opracowania analizy wpływu na budżet przeprowadzono ankietę, w której wzięli udział następujący eksperci:

[Redacted text block containing names of experts]

Uwaga 14.

„W AE przedstawiono informację, iż wykorzystano dane wskazane w analizie MAIC oraz metaanalizie sieciowej (NMA). Dodatkowo Wnioskodawca deklaruje, iż szacunki przeprowadzono na podstawie indywidualnych danych pacjentów z poszczególnych badań. Proszę o wskazanie imion i nazwisk autorów ww. dokumentów oraz ich przedłożenie Agencji celem weryfikacji.

uzasadnienie (§8 ust. 1 i 2 Rozporządzenia).”

Odpowiedź:

W analizie ekonomicznej przedstawiono informacje w oparciu o raport techniczny do modelu oraz wnioski NICE dla serplulimabu w analizowanym wskazaniu, udostępnione przez wnioskodawcę. Raport techniczny do modelu oraz link do wersji wniosku NICE dotyczącego serplulimabu, zawierającej elementy zatajone, zostaną przedłożone Agencji w celu weryfikacji.

Bibliografia

- AOTMiT Tecentriq 2024** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.
<https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8541-97-2024-zlc?highlight=WyJ0ZWNIbnRyaXEiLCIwNzYxMzMzMyNjAyNTU0Nix0ZWNIbnRyaXEiXQ==> [dostęp: 02.10.2025 r.]
- ASCO 2023** Humera Khurshid et al. Systemic Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) Guideline. JCO 41, 5448-5472(2023).
- CASPIAN_protocol** https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/72/NCT03043872/Prot_004.pdf [dostęp: 02.10.2025 r.]
- Cheng 2022** Cheng Y, Han L, Wu L et al.; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232.
- Cheng 2022_supplement** <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/instance/9516323/bin/jama-e2216464-s001.pdf> [dostęp: 02.10.2025 r.]
- Cheng 2025** Cheng Y, Zhang S, Han L, Wu L, Chen J, Zhao P, Sun H, Wen G, Ji Y, Zimina A, Shi J, Pan Z, Shi J, Wang X, Bai Y, Melkadze T, Pan Y, Min X, Viguro M, Li X, Zhao Y, Yang J, Makharadze T, Arkania E, Yu H, Li J, Yang F, Yang X, Ling C, Wang Q, Shan Y, Zhu J; ASTRUM-005 Study Group. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. Cancer Commun (Lond). 2025 Aug;45(8):990-1009.
- Cheng 2025a** Cheng Y, Han L, Wu L et al. 8093 Serplulimab versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: Efficacy and safety from the end-of-study analysis of the international phase 3 ASTRUM-005 study. Meeting Abstract: 2025 ASCO Annual Meeting I.
- Cheng 2025_Supporting Information** Supporting Information to Cheng Y, Zhang S, Han L, Wu L, Chen J, Zhao P, Sun H, Wen G, Ji Y, Zimina A, Shi J, Pan Z, Shi J, Wang X, Bai Y, Melkadze T, Pan Y, Min X, Viguro M, Li X, Zhao Y, Yang J, Makharadze T, Arkania E, Yu H, Li J, Yang F, Yang X, Ling C, Wang Q, Shan Y, Zhu J; ASTRUM-005 Study Group. First-line serplulimab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: Updated results and biomarker analysis from the ASTRUM-005 randomized clinical trial. Cancer Commun (Lond). 2025 Aug;45(8):990-1009. doi: 10.1002/cac2.70032. Epub 2025 May 29. PMID: 40440184; PMCID: PMC12365545.
- ChPL Cardomedac** https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Poland/Carbomedac-spc-pl.pdf [dostęp: 02.10.2025 r.]
- ChPL Cisplatinum Accord** <https://ktomalek.pl/p/cisplatinum-accord-ulotka-cena-zastosowanie-apteka-koncentrat-do-sporzadzania-roztworu-do-infuzji-1-mg-ml-1-fiol-po-10-ml/ub-3098311> [dostęp: 02.10.2025 r.]
- ChPL Etopozyd Accord** https://www.accord-healthcare.com/pl/system/files/downloadable-material/Etopozyd%20Accord_20mg_ml_SmPC_0.pdf [dostęp: 02.10.2025 r.]
- ChPL Imfinzi** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 02.10.2025 r.]
- ChPL Tecentriq** https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200819148734/anx_148734_pl.pdf [dostęp: 02.10.2025 r.]
- DGL 2024** NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2024 r.

	https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html [dostęp: 24.09.2025 r.]
DGL 2025	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych od stycznia 2018 r. do lipca 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8827.html [dostęp: 29.09.2025 r.].
EMA 2024	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hetronify-epar-public-assessment-report_en.pdf [02.10.2025 r.]
ESMO 2021	Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A et al; ESMO Guidelines Committee. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Jul;32(7):839-853.
ESMO-MCBS	https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=470 [dostęp: 06.10.2025 r.]
IMpower133_protocol	https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1809064/suppl_file/nejm_oa1809064_protocol.pdf [02.10.2025 r.]
KRN 2019	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raport dotyczący stopni zaawansowania, leczenia oraz przeżyć chorych na raka płuca zgłoszonych do KRN w latach 2014-2016. Wersja 2, aktualizacja 14.04.2020. Warszawa 2019. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Stopnie_zaaawansowania_leczenie_i_przezycia-2014-2016.pdf [dostęp: 02.10.2025 r.]
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 4.2025 – January 13, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf [dostęp: 24.04.2025 r.]
NICE 2025	Technology appraisal guidance. Durvalumab with etoposide and either carboplatin or cisplatin for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta1041 [dostęp: 24.04.2025 r.]
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18.
Rossi 2012	Rossi A, Di Maio M, Chiodini P i wsp. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS metaanalysis of individual patient data. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(14):1692-8.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Shi 2025	Shi M, Yang W, Zhou Y, Xia X, Zhou M, Zhou X, Wang J. First-line serplulimab-based immunochemotherapy in elderly patients with extensive-stage small cell lung cancer: a multicenter, real-world study. <i>J Thorac Dis.</i> 2025 May 30;17(5):3157-3169. doi: 10.21037/jtd-24-1815. Epub 2025 May 27.
Skala NICE	Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003.
Tarantini 2015	Tarantini G, D’Amico G, Parodi G, et al. Lo studio PEGASUS-TIMI 54. <i>G Ital Cardiol</i> 2015;16(10):525-532.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 6/2025/IV z dnia 10 kwietnia 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html [dostęp: 24.09.2025 r.]
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696). Opracowano na podstawie: t.j. Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105.

- Wang 2025** Wang C, Yang C, Zhao W, Zhang R, Xuan T, Li J. Efficacy and safety of immunotherapy or antiangiogenic agent-based treatment strategies versus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025 Jun 9;16:1539246
- Zhang 2023** Zhang T, Li W, Diwu D, Chen L, Chen X, Wang H. Efficacy and safety of first-line immunotherapy plus chemotherapy in treating patients with extensive-stage small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Front Immunol.* 2023 Jun 26;14:1197044.