



Wniosek o objęcie refundacją leku

Hetronifly (serplulimab)

w ramach programu lekowego

**B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34)
oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”**

Analiza weryfikacyjna

DAS.423.1.5.2025

Data ukończenia: 24.10.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB i Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB i Roche Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (area under the curve)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
CHT	chemioterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRT	chemoradioterapia
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DRP	drobnokomórkowy rak płuca
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Group Core Questionnaire
ES-SCLC	rak drobnokomórkowy płuca w stadium rozległym (extensive-stage small cell lung cancer)
ESMO	European Society For Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (hepatitis C virus)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	kryteria odpowiedzi immunologicznej (immune-related response criteria)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r., poz. 750, z późn. zm.)
MR, MRI	rezonans magnetyczny, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (magnetic resonance, magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
ORR	odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy

PET-TK	pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PS	stan sprawności (performance score)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QTc	skorygowany odstęp QT
RCHT	radiochemioterapia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RT	radioterapia
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (United States of America)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny iadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	14
3.1. Technologia wnioskowana	14
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	18
4. Ocena analizy klinicznej	19
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	19
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	19
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	20
4.1.1.2. Ocena badań	24
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
5. Ocena analizy ekonomicznej	41
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	41
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	41
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	42
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	51
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2. Wyniki analizy progowej	52
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	52
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	54
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	55
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	56
6. Ocena analizy wpływu na budżet	58
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	58
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	58
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	60
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	60
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	61
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	62
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	63

7.	Uwagi do zapisów programu lekowego.....	65
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	66
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	67
10.	Źródła	68
11.	Załączniki.....	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 04.08.2025 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1237.2025.12.MKO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Hetronifly (serplulimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05055565798140.
- Wnioskowane wskazanie:
 - Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego.

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie.

Grupa limitowa:

- Utworzenie nowej grupy limitowej.

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☒ TAK ☐ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Hiszpania

Wnioskodawca:

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Hetronifly (serplulimab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” we wskazaniu: do leczenia pierwszej linii (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby rozległej (ang. extensive stage) wg klasyfikacji VASLG lub w IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji TNM.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Hetronifly jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zaproponowany mechanizm dzielenia ryzyka

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Hetronifly (serplulimab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Bez RSS	10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05055565798140						
Z RSS							

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

Problem zdrowotny

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie. W 2020 r. zarejestrowano w Polsce 18 997 nowych przypadków raka płuca. Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) stanowi ok. 15% rozpoznanych nowotworów złośliwych płuca.

DRP charakteryzuje się szybkim wzrostem oraz skłonnością do wczesnego tworzenia przerzutów w węzłach chłonnych i odległych narządach (najczęściej w wątrobie, kościach, szpiku, ośrodkowym układzie nerwowym, nadnerczach, skórze i tkankach miękkich) – są one stwierdzane w chwili rozpoznania choroby u większości pacjentów. Jest bardzo silnie związany z paleniem tytoniu. Cechuje się znaczną podatnością na chemioterapię.

Do oceny zaawansowania DRP w praktyce klinicznej często stosuje się uproszczoną, dwustopniową klasyfikację zasięgu nowotworu:

- 1) postać ograniczona (ang. limited disease, LD) – nowotwór nieprzekraczający jednej połowy klatki piersiowej, ewentualnie z zajęciem węzłów chłonnych węzkowych po stronie zmiany oraz węzłów śródpiersiowych i nadobojczykowych po obu stronach (odpowiada stopniom I–III wg klasyfikacji TNM),
- 2) postać rozsiana (ang. extensive disease, ED) – ogniska nowotworu są obecne poza obszarem LD, odpowiada stopniowi IV wg TNM.

Przeciętny czas przeżycia chorych nieleczonych wynosi ok. 2 mies. od rozpoznania choroby. Odsetek 3-letnich przeżyć u chorych z postacią ograniczoną wynosi ok. 20%, a u chorych z postacią rozsianą – <5%.¹

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w ramach programu lekowego B.6. we wnioskowanym wskazaniu dostępne jest leczenie za pomocą atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji oraz za pomocą durwalumabu w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i etopozydem w fazie indukcji. Od 01.01.2025 r. refundowana w ramach programu B.6. jest także postać atezolizumabu do podawania podskórnego.

Wnioskodawca przyjął w analizach następujące komparatory: chemioterapię opartą na karboplatinie i etopozydzie, atezolizumab (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) oraz durwalumab (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji). W ocenie Agencji chemioterapia oparta na karboplatinie i etopozydzie nie stanowi we wnioskowanym wskazaniu komparatora dla technologii wnioskowanej – ten komparator został wybrany nieprawidłowo. Pozostałe komparatory zostały wybrane

¹ Źródła: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynewotworowe/84436.rak-pluc-objawy-przyczyny-rodzaje-badania-leczenie> [dostęp: 13.10.2025 r.]; <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.14.1> [dostęp: 13.10.2025 r.]

prawidłowo z istotnym zastrzeżeniem, że atezolizumab w postaci do podawania podskórnego powinien zostać spójnie uwzględniony we wszystkich przedłożonych analizach.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie: prof. dr. hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej oraz prof. dr. hab. n. med. Pawła Krawczyka, Kierownika Pracowni Immunologii i Genetyki Katedry i Kliniki Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej dla leku Hetronifly (serplulimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją 3 fazy ASTRUM-005 (NCT04063163), porównujące skuteczność serplulimabu w połączeniu z karboplatiną i etopozydem do placebo w połączeniu z karboplatiną i etopozydem.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów: atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + etopozyd) i durwalumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd) przeprowadzono odrębnie. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne dotyczące porównania atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133, NCT02763579),
- 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne dotyczące porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią (CASPIAN, NCT03043872).

Porównanie bezpośrednie SERP+CHT vs PLC+CHT

Przeżycie całkowite stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy z zakresu skuteczności w badaniu ASTRUM-005. OS definiowano jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, niezależnie od przyczynowo-skutkowego związku z badanym leczeniem (do około 24 miesięcy).

We wszystkich trzech punktach czasowych zaobserwowano istotną poprawę i wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów stosujących SERP+CHT w porównaniu do grupy stosującej standardową CHT. Współczynnik ryzyka zgonu dla pierwszej analizy okresowej wyniósł $HR=0,63$ [(95% CI: 0,49; 0,82), $p<0,001$], dla drugiej analizy okresowej wyniósł $HR=0,62$ [(95% CI: 0,50; 0,76), $p<0,001$], a dla trzeciej analizy okresowej wyniósł $HR=0,61$ [(95% CI: 0,50; 0,74), $p<0,001$].

Przeżycie wolne od progresji (PFS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005. Czas przeżycia wolny od progresji definiowany był jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

W obu punktach czasowych zaobserwowano istotną poprawę i wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie pacjentów stosujących SERP+CHT w porównaniu do grupy stosującej standardową CHT. Współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu dla pierwszej analizy okresowej wyniósł $HR=0,48$ [(95% CI: 0,38; 0,59), $p<0,001$], a dla drugiej analizy okresowej wyniósł $HR=0,47$ [(95% CI: 0,38; 0,58), $p<0,001$].

Porównanie pośrednie SERP+CHT vs ATEZO+CHT

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie stosowania SERP+CHT vs ATEZO+CHT w zakresie wydłużenia OS w populacji pacjentów z ES-SCLC dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 13,9 miesiąca dla ATEZO+CHT [$HR=0,90$ (95% CI: 0,62; 1,30)]. Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 19,7 miesiąca obserwacji w badaniu dla SERP+CHT i 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji w przypadku leczenia SERP+CHT – 31,6 miesiąca vs 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT, także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w zakresie OS (odpowiednio [$HR=0,82$ (95% CI: 0,60; 1,11)] oraz [$HR=0,80$ (95% CI: 0,59; 1,09)]).

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano istotną przewagę leczenia SERP+CHT vs ATEZO+CHT w zakresie wydłużenia PFS w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium

zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 13,9 miesiąca dla ATEZO+CHT [HR=0,62 (95% CI: 0,46; 0,85)] oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla SERP+CHT i 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT [HR=0,61 (95% CI: 0,45; 0,82)].

Porównanie pośrednie SERP+CHT vs DURW+CHT

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie stosowania SERP+CHT vs DURW+CHT w zakresie wydłużenia OS w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 14,2 miesiąca dla DURW+CHT [HR=0,86 (95% CI: 0,62; 1,21)]. Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 19,7 miesiąca obserwacji dla oceny SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla oceny DURW+CHT oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji – 31,6 miesiąca w przypadku leczenia SERP+CHT w porównaniu z 39,5 miesiącami dla DURW+CHT także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w zakresie wydłużenia OS (odpowiednio [HR=0,83 (95% CI: 0,62; 1,10)] oraz [HR=0,86 (95% CI: 0,66; 1,12)]).

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie przewagę leczenia SERP+CHT vs DURW+CHT w zakresie wydłużenia PFS w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 14,2 miesiąca dla DURW+CHT [HR=0,62 (95% CI: 0,46; 0,82)] oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DURW+CHT [HR=0,59 (95% CI: 0,44; 0,78)].

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie SERP+CHT vs PLC+CHT

W abstrakcie konferencyjnym Cheng 2022a podano wyniki bezpieczeństwa dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 22,0 tygodni (zakres: od 0,1 do 139,0) dla grupy SERP+CHT i 16,4 tygodni (zakres: od 0,1 do 139,0) dla grupy CHT. Mediana liczby cykli wynosiła 8 (zakres: od 1 do 42) dla SERP+CHT i 6 (zakres: od 1 do 46) dla grupy CHT.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 373 (95,9%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 191 (97,4%) w grupie CHT, podczas gdy zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopnia nasilenia wystąpiły odpowiednio u 324 (83,3%) i 160 (81,6%) pacjentów. TEAE związane z serplulimabem lub CHT o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszano u 273 (70,2%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 113 (57,7%) w grupie CHT, a TEAE związane leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia – odpowiednio u 133 (34,2%) i 57 (29,1%) pacjentów; w obu grupach terapeutycznych zdarzenia te były głównie związane z toksycznością hematologiczną, taką jak zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość i neutropenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 146 (37,5%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 71 (36,2%) w grupie CHT, podczas gdy zdarzenia niepożądane związane z serplulimabem lub CHT wystąpiły odpowiednio u 71 (18,3%) i 28 (14,3%) pacjentów. Reakcje związane z infuzją występowały rzadko (1,8% w grupie SERP w porównaniu z 0,5% w grupie PLC).

W przypadku niemal wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną SERP+CHT, a grupą przyjmującą CHT. Leczenie SERP+CHT w porównaniu do standardowej CHT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych [RR=1,22 (95% CI: 1,06; 1,40), p=0,004] oraz niedoczynności [RR=6,05 (95% CI: 2,47; 15,81), p=0,000] i nadczynności tarczycy [RR=3,78 (95% CI: 1,64; 8,70), p=0,002].

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, łącznie 38 (9,8%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 18 (9,2%) w grupie CHT przerwało leczenie z powodu TEAE; spośród tych pacjentów odpowiednio u 23 (5,9%) i 10 (5,1%) występowały TEAE związane z SERP lub CHT. Zgony z powodu TEAE wystąpiły u 35 (9,0%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 22 (11,2%) w grupie CHT, spośród których 5 (1,3%) uznano za związane z SERP+CHT (ostra zespół wieńcowy, gorączka, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym i choroba płuc o podłożu immunologicznym), podczas gdy 1 (0,5%) uznano za związany z CHT (małopłytkowość). Po wykluczeniu zgonu wynikającego z progresji choroby, częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu zmniejszyła się do 6,2% w grupie SERP+CHT i 7,7% w grupie CHT. Ponadto, po wykluczeniu zgonów wynikających z progresji choroby lub COVID-19, częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu w badaniu zmniejszyła się do 5,4% i 6,6% w odpowiednich grupach.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną SERP+CHT a grupą przyjmującą CHT w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu podczas drugiej analizy okresowej.

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE) zgłoszono u 147 (37,8%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 38 (19,4%) w grupie CHT, a większość tych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem niedoczynności tarczycy (11,8% vs 1,5%) i nadczynności tarczycy (9,3% vs 3,1%), wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów w którejkolwiek z grup. Działania irAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłaszano u 40 (10,3%) pacjentów w grupie SERP+CHT i u 13 (6,6%) w grupie CHT.

Odnotowano istotne statystycznie zwiększenie zakresu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,95 (95% CI: 1,43; 2,66), $p=0,000$] w grupie pacjentów przyjmujących SERP+CHT w porównaniu do leczenia CHT. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu zaawansowania.

Porównanie pośrednie SERP+CHT vs ATEZO+CHT

Główną analizę stanowi porównanie profilu bezpieczeństwa SERP+CHT vs ATEZO+CHT dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji 12,3 miesiąca dla SERP+CHT vs 13,9 miesiąca dla ATEZO+CHT). Wnioskodawca przedstawił również dane dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia SERP+CHT (po 19,7 miesiącach obserwacji) oraz dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia ATEZO+CHT (po 22,9 miesiącach obserwacji).

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,20 (95% CI: 1,03; 1,40)] podczas leczenia SERP+CHT vs ATEZO+CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia dla mediany okresu obserwacji 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT, zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu porównanie pośrednie wykazało, że leczenie SERP+CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia ATEZO+CHT.

Porównanie pośrednie SERP+CHT vs DURW+CHT

Główną analizę stanowi porównanie profilu bezpieczeństwa SERP+CHT vs DURW+CHT dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji 12,3 miesiąca dla SERP+CHT vs 14,2 miesiąca dla DURW+CHT). Przedstawiono również dane dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia DURW+CHT (po 25,1 miesiącach obserwacji).

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,21 (95% CI: 1,05; 1,39)] podczas leczenia SERP+CHT vs DURW+CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Ponadto, podczas leczenia SERP+CHT vs DURW+CHT wykazano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,26 (95% CI: 1,09; 1,47)] oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia, zarówno dla porównania okresu obserwacji 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 14,2 miesiąca dla DURW+CHT [RR=0,27 (95% CI: 0,12; 0,62)], jak i 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DURW+CHT [RR=0,26 (95% CI: 0,11; 0,59)] oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla porównania mediany okresu obserwacji 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DURW+CHT [RR=0,12 (0,01; 0,98)].

Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla wszystkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zgonu oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym porównanie pośrednie wykazało, że leczenie SERP+CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia DURW+CHT.

Ograniczenia

Brak jest badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z innymi dostępnymi immunoterapiami tj. atezolizumabem oraz durwalumabem. Główne ograniczenia badania ASTRUM-005 dotyczą braku reprezentatywności dla populacji polskiej wynikającej z faktu, iż dominująca liczba włączonych do badania pacjentów była pochodzenia azjatyckiego 67,4% w ramieniu interwencji i 70,9% w grupie kontrolnej

oraz możliwości stosowania serplulimabu po pierwotnej progresji, co doprowadziło do braku równowagi dot. odsetka pacjentów stosujących immunoterapię w kolejnej linii leczenia w porównywanych ramionach.

Natomiast na wiarygodność przeprowadzonego porównania pośredniego rzutuje zastosowana metoda porównania oraz heterogeniczność populacyjna oraz metodologiczna włączonych badań.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów dla porównania stosowanie produktu leczniczego Hetronifly (serplulimab) w połączeniu z chemioterapią w fazie indukcji ze stosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji), ze stosowaniem durwalumabu (w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji) i samej chemioterapii opartej na karboplatinie z etopozydem. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił analizę CMA w rocznym horyzoncie czasowym, uwzględniającą także atezolizumab w postaci podskórnej.

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Hetronifly w miejsce wybranych komparatorów [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS dla porównania SERP+CTH vs ATEZO+CTH wyniósł [REDAKTOWANE], dla porównania SERP+CTH vs DURW+CTH [REDAKTOWANE], a dla porównania SERP+CTH vs CTH [REDAKTOWANE]. Wartości te znajdują się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Zgodnie z wynikami CMA Wnioskodawcy całkowity oszacowany koszt związany ze stosowaniem SERP+CTH w wariancie z uwzględnieniem RSS wynosi [REDAKTOWANE] odpowiednio dla porównania z ATEZO (dożylnie) + CHT, ATEZO (podskórnie) + CHT i DURW+CTH.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDAKTOWANE]

W opinii analityków Agencji chemioterapia oparta na karboplatinie i etopozydzie nie stanowi komparatora dla pacjentów z populacji docelowej, w związku z czym **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Cena zbytu netto przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania: wynosi [REDAKTOWANE].

Główne ograniczenia przedłożonej analizy ekonomicznej dotyczą danych klinicznych, na których oparto modelowanie: charakterystyki populacji wejściowej do modelu określonej na podstawie danych klinicznych pacjentów z populacji ITT badania ASTRUM-005 (populacja azjatycka) oraz możliwości stosowania serplulimabu po progresji w badaniu ASTRUM-005, jeżeli istniała potencjalna korzyść z leczenia. Nie dostosowano charakterystyki wejściowej pacjentów do populacji polskiej oraz nie wykonano analizy bez uwzględnienia wyników zdrowotnych dla pacjentów stosujących SERP po progresji choroby w ramach II linii leczenia.

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono odmienne wartości dotyczące danych wejściowych do modelu w zakresie charakterystyki pacjentów oraz dane kosztowe dla przyjętych komparatorów.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego wydania pozytywnej decyzji o refundacji leku Hetronifly w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatinie i etopozydzie we wnioskowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDAKTOWANE] odpowiednio dla I roku i II roku analizy. Założono, iż wnioskowana technologia przejmie [REDAKTOWANE]

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją leku Hetronifly w populacji wnioskowanej:

- będzie związane [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariancie z uwzględnieniem RSS,

² 217 641 PLN/QALY

- będzie związane ze wzrostem wydatków w wysokości 30,9 mln PLN w I roku i 68,8 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Hetronifly w omawianym wskazaniu (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji wyniosą [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku odpowiednio z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

Szacunki dotyczące liczebności populacji i przejmowania udziałów przedstawione w AWB Wnioskodawcy są spójne z uzyskanymi opiniami ekspertów. Główne zidentyfikowane ograniczenie przedstawionej analizy dotyczy przyjęcia w obliczeniach średniej masy ciała pacjenta zgodnie z charakterystyką populacji badania ASTRUM-005, w którym 67,4% pacjentów w grupie serplulimabu i 70,9% pacjentów w grupie kontrolnej było pochodzenia azjatyckiego, z czym związana jest niepewność odnośnie do reprezentatywności tej wartości dla populacji polskiej.

W związku z powyższym ograniczeniem oraz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] przeprowadzono obliczenia własne z wykorzystaniem [REDAKTOWANE]

oraz [REDAKTOWANE].

Łączne przyjęcie takich założeń prowadzi w wariantcie z uwzględnieniem RSS do [REDAKTOWANE]

oraz do [REDAKTOWANE].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji dotyczyły ograniczonej ilości danych nt. połączenia profilaktycznej radioterapii OUN i immunoterapii, które to połączenie jest dopuszczone do stosowania poprzez zapisy programu lekowego.

W ramach kryteriów wyłączenia z programu, aby ujednolicić dla SERP, ATEZO i DURW, sugeruje się dodanie chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem serplulimabu do pkt. 1 lit. c, obok atezolizumabu i durwalumabu. Sugeruje się także rozważenie rozróżnienia zakresu stanu sprawności według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w ramach kryteriów wyłączenia z programu, tak aby były one dostosowane do kryteriów włączenia dot. stanu sprawności dla poszczególnych terapii.

Dodatkowo Agencja zaznacza, iż należy pochylić się nad kwestią zastosowania immunoterapii w ramach leczenia rozległego DRP u pacjentów, u których stosowano durwalumab w ramach ograniczonej postaci DRP (w przypadku ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej).

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną niemieckiego G-BA, w której wskazano na niemierzalną dodatkową korzyść z uwagi na fakt, iż dane naukowe nie pozwalają na jej ocenę ilościową.

Odnaleziono również opublikowany do konsultacji roboczy dokument wytycznych NICE, zawierający rekomendację negatywną ze względu na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę korzyści ze stosowania i efektywności kosztowej serplulimabu. Wskazano w nim na niepewność w zakresie dowodów naukowych oraz przedstawionego modelowania ekonomicznego. Należy jednak mieć na uwadze, iż po przeprowadzeniu konsultacji rekomendacja może ulec zmianie.

Uwagi dodatkowe

Warto zaznaczyć, iż zapisy ChPL Hetronifly definiują wskazanie refundacyjne jako pierwszy rzut drobnokomórkowego raka płuca (DRP) w postaci rozsiaanej u osób dorosłych. Natomiast biorąc pod uwagę kryteria włączenia do badania rejestracyjnego ASTRUM-005 i zapisy ChPL Hetronifly w języku angielskim³ lek został zarejestrowany w leczeniu „extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC)”, tj. rozległej postaci DRP.

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_en.pdf [dostęp: 23.10.2025 r.]

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Hetronify (serplulimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05055565798140
Kod ATC	L01FF12 [leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, inhibitory PD-1/PD-L1 (białko programowanej śmierci komórki-1/ligand śmierci1)]
Droga podania	Podanie dożylnie
Dawkowanie	Zalecana dawka to 4,5 mg/kg m.c. serplulimabu co 3 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Serplulimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG4, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki-1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T. Połączenie PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych lub innych w mikrośrodkowisku nowotworu, powoduje hamowanie proliferacji limfocytów T i wydzielania cytokin. Serplulimab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez blokowanie wiązania PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) Rozpoznanie histologiczne lub cytologiczne drobnokomórkowego raka płuca; 2) zaawansowanie kliniczne: stadium choroby rozległej (ang. extensive stage) wg klasyfikacji VASLG lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji TNM; 3) obecność zmian umożliwiających przeprowadzenie obiektywnej oceny odpowiedzi w badaniach obrazowych z zastosowaniem kryteriów oceny aktualnie obowiązującego systemu RECIST (ang. response evaluation criteria in solid tumours) lub obecność policzalnych zmian niemierzalnych; 4) wiek powyżej 18 roku życia; 5) stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym leczeniem farmakologicznym chorób współwystępujących; 7) nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyjątkiem cukrzycy, niedoczynności tarczycy, łuszczycy, wyprysku, liszaja płaskiego i bielactwa; 8) nieobecność przeciwwskazań do zastosowania chemioterapii w tym odpowiednia czynność układu krwiotwórczego umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 9) czynność nerek i wątroby umożliwiającą leczenie zgodnie z aktualną ChPL; 10) nieobecność przeciwwskazań do stosowania atezolizumabu albo durwalumabu albo serplulimabu określonych w ChPL; 11) wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	3 lutego 2025 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Hetronify w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany do leczenia pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozsianej u osób dorosłych.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) • Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Hetronify jest dostępny w obrocie, wszyscy pacjenci/opiekunowie stosujący produkt leczniczy Hetronify otrzymają materiały edukacyjne dla pacjenta. ○ Skład pakietu materiałów edukacyjnych: Charakterystyka produktu leczniczego/ulotka dla pacjenta (zostanie dostarczona dobrowolnie); Karta pacjenta ○ Zagrożenia omówione w materiałach edukacyjnych: działania niepożądane o podłożu immunologicznym; Ciężkie reakcje związane z infuzją Materiały edukacyjne zawierają informacje na temat przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych o podłożu immunologicznym i reakcji związanych z infuzją, a także wytyczne dotyczące znaczenia obserwacji pacjenta i postępowania klinicznego w przypadku tych zdarzeń.

Źródło: ChPL Hetronify; Uzgodniony program lekowy; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hetronify> [dostęp: 08.10.2025 r.]

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej – <https://ptok.pl/>
- European Society For Medical Oncology – <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network – <https://www.nccn.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.10.2025 r. W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 3 dokumenty (PTOK 2025, ESMO 2021 oraz NCCN 2025).

Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do leczenia serplulimabem (mimo, że jedynie wytyczne PTOK 2025 zostały opublikowane po dacie rejestracji leku przez EMA). We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie immunoterapii (atezolizumab, durwalumab) w połączeniu z chemioterapią w nieleczonym uprzednio DRP w stadium rozległym. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii, preferowanym leczeniem pierwszego rzutu DRP w stadium rozległym jest 4-6 cykli chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z etopozydem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2025 (Polska)	Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) – leczenie pierwszorazowe <i>Chemioterapia</i> Chemioterapia (CHT) stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP, niezależnie od stopnia zaawansowania. Schematem z wyboru jest połączenie cisplatyny z etopozydem (PE) w różnych modyfikacjach. U chorych z zaburzeniami czynności nerek cisplatynę można zastąpić karboplatiną. Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym schematem jest skojarzenie cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat CAV lub CAE). Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z radioterapią (RT) klatki piersiowej. Rutynowo stosuje się 4–6 cykle CHT. <i>Chemioimmunoterapia</i> Chemioterapia zawierająca karboplatinę i etopozyd z atezolizumabem (podczas CHT i po jej zakończeniu) w pierwszej linii leczenia chorych w IV stopniu zaawansowania pozwala uzyskać czas przeżycia dłuższy o 2 miesiące w porównaniu z wyłączną CHT, bez istotnego zwiększenia toksyczności. Podobną korzyść pod względem czasu przeżycia uzyskano pod wpływem durwalumabu, natomiast nie wykazano jej w badaniu z zastosowaniem pembrolizumabu. <i>Radiochemioterapia (RCHT)</i> U chorych w IV stopniu zaawansowania RT klatki piersiowej zastosowana po uzyskaniu odpowiedzi na CHT wydłuża czas do progresji i zwiększa 2-letnie przeżycie. Korzyść dotyczy przede wszystkim chorych z rozsiewem ograniczonym do narządów klatki piersiowej. <i>Elekttywne napromienianie mózgowia</i> U chorych z odpowiedzią na RCHT lub CHT elektywna (profilaktyczna) RT mózgowia zmniejsza ryzyko rozsiewu do mózgu i wydłuża czas przeżycia. W jednym z badań wykazano jednak, że elektywna RT mózgu nie wydłuża czasu przeżycia u chorych w IV stopniu zaawansowania poddawanych regularnym kontrolnym badaniom MR mózgu po zakończeniu RCHT lub CHT. <i>Leczenie chirurgiczne</i> Leczenie chirurgiczne chorych na DRP można rozważyć w wyjątkowych sytuacjach, to znaczy wyłącznie u chorych w stopniu T1-2N0M0 potwierdzonym badaniem PET-TK (< 5% wszystkich chorych na DRP). Rekomendacje • W CHT pierwszej linii należy stosować schemat złożony z cisplatyny i etopozydu (I, A). • Chirurgiczne leczenie można rozważać jedynie w stopniach zaawansowania T1-2 N0 (III, A). • U chorych w IV stopniu zaawansowania należy zastosować CHT lub chemioimmunoterapię z udziałem atezolizumabu lub durwalumabu (I, A), a w przypadku uzyskania odpowiedzi rozważyć napromienianie klatki piersiowej (I, B). • U chorych z odpowiedzią na RCHT lub CHT należy zastosować elektywne napromienianie mózgu (I, A) lub – w IV stopniu zaawansowania – regularne badania MR OUN (II, B).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2021 (Europa)	Leczenie DRP w stadium rozległym Figure 2. Treatment algorithm for SCLC in patients with extensive-stage disease (i.e. stage IV or stage III SCLC not eligible for curative treatment) Purple: general categories or stratification; dark green: radiotherapy; blue: systemic anticancer therapy; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management. BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IO, immunotherapy; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MRI, magnetic resonance imaging; PCI, prophylactic cranial irradiation; PS, performance status; RT, radiotherapy; SCLC, small-cell lung cancer. ^a ESMO-MCBS v1.1 score for new therapy/indication approved by the EMA or FDA. The score has been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1). ^b Carboplatin may be replaced by cisplatin in patients <70 years of age or based on the toxicity profile [II, C]. ^c In patients with a PS of ≥2, consider ChT dose reduction and/or G-CSF prophylaxis. ^d No brain metastasis on MRI before PCI. Wybrane zalecenia: - Leczenie operacyjne można rozważyć u pacjentów z DRP w stadium I i II (cT1-2N0) w ramach leczenia multimodalnego i po decyzji komisji wielodyscyplinarnej [III, B]. - Pacjenci z guzami T1-4N0-3M0 i dobrym PS (0-1) powinni być leczeni jednoczesną CHT i RT klatki piersiowej [I, A]. - RT klatki piersiowej należy rozpocząć jak najwcześniej, rozpoczynając od pierwszego lub drugiego cyklu CHT [II, A]. - Jeśli PS pacjenta lub dawka podawana na zagrożone narządy nie pozwalają na wczesne zastosowanie RT klatki piersiowej, można ją odroczyć do rozpoczęcia trzeciego cyklu CHT [II, B]. - Sekwencyjna chemoradioterapia (CRT) jest opcją dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do równoczesnej CRT ze względu na zły PS pacjenta, choroby współistniejące i/lub rozległość choroby [V, B]. - W przypadku odpowiedzi na CHT, w polu napromieniania należy uwzględnić guz pierwotny po CHT [II, B]. - W przypadku odpowiedzi na CHT, w polu napromieniania należy uwzględnić węzły chłonne sprzed CHT [V, B]. - Zaleca się zaniechanie elektrywnego napromieniania węzłów chłonnych na rzecz selektywnego napromieniania węzłów chłonnych (...) [III, A]. - Rola elektrywnego napromieniania mózgowia nie jest tak dobrze zdefiniowana u pacjentów z DRP w stadium I-II, u pacjentów powyżej 70. roku życia lub w złym stanie. W takich przypadkach zaleca się wspólne podejmowanie decyzji [V, C]. - Rola elektrywnego napromieniania mózgowia lub konsolidacyjnej RT klatki piersiowej w połączeniu z immunoterapią nie jest dobrze zdefiniowana u pacjentów z DRP w stadium rozległym ze względu na niedobór danych. Leczenie można rozważyć po wspólnym procesie decyzyjnym [IV, C]. - Inhibitor anty-PD-L1 (atézolizumab [I, A; punktacją ESMO-MCBS v1.1: 3] lub durvalumab [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 3]) w połączeniu z czterema cyklami platyny i etopozydu może być oferowany wszystkim pacjentom z nieleczonym DRP w stadium rozległym, z PS 0-1 i bez przeciwwskazań do immunoterapii [I, A]. - W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do immunoterapii, preferowanym leczeniem pierwszego rzutu DRP w stadium rozległym (PS 0-1 i PS 2 z powodu DRP) jest cztery do sześciu cykli platyny z etopozydem [I, A]. - W stadium rozległym DRP cisplatinę można zastąpić karboplatiną [I, B].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U wybranych pacjentów, biorąc pod uwagę wiek i profil toksyczności, cisplatyna może być preferowana [II, C]. • Alternatywne opcje leczenia stanowią cisplatyna z irynotekaniem lub doustnym topotekaniem [II, C]. • U pacjentów o złym rokowaniu alternatywną opcją leczenia jest gemcytabina z karboplatiną [II, C]. • U pacjentów z odpowiedzią po CHT i PS 0-2, opcją leczenia jest RT resztkowego guza pierwotnego i węzłów chłonnych [II, C]. • Elektywne napromienianie mózgowia jest uzasadnione bez wcześniejszego MRI w celu oceny zaawansowania choroby lub kontroli u pacjentów w wieku <75 lat i z PS 0-2, u których uzyskano odpowiedź po CHT [II, B]. • U pacjentów z DRP w stadium rozległym bez przerzutów stwierdzonych w MRI mózgu, po CHT i u których można przeprowadzać regularne kontrolne MRI mózgu, elektywne napromienianie mózgowia można pominąć [II, B].
	Dodatkowo na stronie internetowej ESMO odnaleziono ocenę leku serplulimab (w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w leczenia pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozległej u osób dorosłych) w ramach skali ESMO-MCBS v2.0⁴. Lek uzyskał w tej skali wynik 4.
NCCN 2025* (USA)	Wytyczne w wersji 2.2026, z dnia 16.09.2025 r. Pierwsza linia leczenia DRP w stadium rozległym [wszystkie zalecenia należą do kategorii 2a, chyba że wskazano inaczej] Zalecane są 4 cykle chemioterapii cytotoksycznej, ale niektórzy pacjenci mogą otrzymać do 6 cykli w zależności od odpowiedzi i tolerancji po 4 cyklach leczenia. <u>Preferowane:</u> • karboplatyna i etopozyd oraz atezolizumab 1200 mg co 21 dni przez 4 cykle, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem 1200 mg co 21 dni [kategoria 1 dla wszystkich zaleceń] (atezolizumab i hialuronidaza-tqjs podawane podskórnym (s.c.) mogą zastąpić atezolizumab dożylny (i.v.); dawkowanie i instrukcje dotyczące podawania atezolizumabu i hialuronidazy-tqjs różnią się w porównaniu z atezolizumabem i.v.), • karboplatyna i etopozyd oraz atezolizumab 1200 mg co 21 dni przez 4 cykle, a następnie leczenie podtrzymujące atezolizumabem 1680 mg co 28 dni (atezolizumab i hialuronidaza-tqjs s.c. mogą zastąpić atezolizumab i.v.; dawkowanie i instrukcje dotyczące podawania atezolizumabu i hialuronidazy-tqjs różnią się w porównaniu z atezolizumabem i.v.), • karboplatyna i etopozyd oraz atezolizumab 1200 mg co 21 dni przez 4 cykle, a następnie leczenie podtrzymujące lurbinektedyną oraz atezolizumabem 1200 mg co 21 dni (należy rozważyć dodanie lurbinektedyny do leczenia podtrzymującego atezolizumabem u pacjentów, u których osiągnięto co najmniej stabilizację choroby po czterech cyklach chemioimmunoterapii indukcyjnej, ze stanem sprawności wg ECOG 0-1 i bez przerzutów do mózgu w wywiadzie; ten schemat leczenia nie jest przeznaczony do stosowania jako ponowne leczenie w kolejnej linii terapii, jeśli lurbinektedynę stosowano wcześniej), • karboplatyna i etopozyd oraz durwalumab 1500 mg co 21 dni przez 4 cykle, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem 1500 mg co 28 dni [kategoria 1 dla wszystkich zaleceń] (w tym pacjenci z bezobjawowymi nieleczonymi przerzutami do mózgu), • cisplatyna i etopozyd oraz durwalumab 1500 mg co 21 dni przez 4 cykle, a następnie leczenie podtrzymujące durwalumabem 1500 mg co 28 dni [kategoria 1 dla wszystkich zaleceń] (w tym pacjenci z bezobjawowymi nieleczonymi przerzutami do mózgu). <u>Uwagi:</u> - Przeciwwskazania do leczenia inhibitorami PD-1/PD-L1 mogą obejmować aktywną lub uprzednio udokumentowaną chorobę autoimmunologiczną i/lub równoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych. Jeśli kontynuowane jest leczenie za pomocą inhibitora kinazy tyrozynowej, należy unikać stosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych ze względu na znaną toksyczność. - Immunoterapię podtrzymującą atezolizumabem lub durwalumabem należy kontynuować do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. <u>Inne zalecane:</u> • karboplatyna i etopozyd, • cisplatyna i etopozyd. <u>Przydatne w pewnych okolicznościach:</u> • karboplatyna i irynotekan, • cisplatyna i irynotekan.

* Warto dodać, iż produkt leczniczy Hetronifly nie został zarejestrowany w USA przez FDA – brak wpisu w rejestrze: <https://purplebooksearch.fda.gov/> [dostęp: 22.10.2025 r.]

⁴ <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/?scorecard=470> [dostęp: 22.10.2025 r.]

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie	Komparator uwzględniony w analizie klinicznej i w analizie ekonomicznej. W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono przejmowania przez technologię wnioskowaną udziałów tego schematu leczenia.	<i>Zidentyfikowane 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. (...) Pacjenci z rozległym stadium zaawansowania powinni zostać poddani schematom chemioterapii lub chemioimmunoterapii z udziałem atezolizumabu. (...) Wytyczne te odnajdują poparcie w stanowisku ekspertów z 2021 roku, które wymieniają chemioimmunoterapię opartą na atezolizumabie lub durwalumabie w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie i etopozydzie, jako nową metodę terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności (...) Wytyczne opracowane przez NCCN w 2025 roku 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 (NCCN 2025). Wytyczne NCI z 2025, NICE z 2025 i 2020 roku, ASCO z 2023 i ESMO z 2021 roku również zalecają w pierwszej linii leczenia skojarzenie immunoterapii z chemioterapią opartą na cisplatynie lub karboplatynie i etopozydzie. (...)</i> <i>W zidentyfikowanych wytycznych wymienia się także inne schematy leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, tj. skojarzenie karboplatyny lub cisplatyny z etopozydem, jako mniej preferowany schemat terapeutyczny (...)</i> <i>Od wielu lat za standard leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca, niezależnie od stadium zaawansowania, uznaje się chemioterapię składającą się z cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu (...) Zgodnie z wynikami metaanalizy (...) nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapią skojarzoną cisplatyną i etopozydem a schematem opartym na karboplatynie i etopozydzie. W innym, randomizowanym badaniu (...) karboplatyny i etopozydu w porównaniu z cisplatyną i etopozydem (...) nie było istotnej różnicy w wynikach paliatywnych, wskaźniku odpowiedzi obiektywnej i OS między grupami (Okamoto 2007).</i>	Technologia jest finansowana w Polsce. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie: powinna być stosowana u pacjentów z przeciwwskazaniami do immunoterapii (ESMO 2021), jest technologia mniej skuteczną od immunoterapii (PTOK 2025), nie należy do schematów preferowanych – należą do nich schematy immunoterapii (NCCN 2025). W opinii jednego z ankietowanych ekspertów (prof. Krawczyk) chemioterapia oparta na związkach platyny stosowana jest w przypadku przeciwwskazań do immunoterapii lub braku dostępu do PL B.6. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia co do zasadności klinicznej zastosowania chemioterapii u pacjentów spełniających kryteria włączenia do uzgodnionego programu lekowego. W ocenie Agencji chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie nie stanowi we wnioskowanym wskazaniu komparatora dla technologii wnioskowanej – komparator został wybrany nieprawidłowo.
Atezolizumab (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcyj)	Komparator uwzględniony we wszystkich analizach, ale jedynie w analizie wpływu na budżet i CMA uwzględniono oprócz postaci leku do podawania dożylnego, także drugą postać leku refundowaną we wnioskowanym wskazaniu – do podawania podskórnego.		Technologia finansowana w Polsce, rekomendowana w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz wskazywana przez ekspertów klinicznych. Komparator wybrany prawidłowo z istotnym zastrzeżeniem, że postać do podawania podskórnego powinna zostać spójnie uwzględniona we wszystkich przedłożonych analizach.
Durwalumab (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną i etopozydem w fazie indukcyj)	Komparator spójnie uwzględniony we wszystkich analizach.		Komparator wybrany prawidłowo. Technologia finansowana w Polsce, rekomendowana w odnalezionych wytycznych klinicznych oraz wskazywana przez ekspertów klinicznych.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej dla leku Hetronifly (serplulimab) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję publikacji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badania włączonego do analizy poprzez analizę istotności statystycznej wyników badania oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problem decyzyjnego. Ocenie poddano prace opublikowane w języku polskim i angielskim.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Formalnie należy wskazać, iż populacja zdefiniowana przez Wnioskodawcę w przeglądzie jest szersza niż opisana w uzgodnionym programie lekowym.
Interwencja	Serplulimab (Hetronifly) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie, stosowane zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	W ramach definicji interwencji należało uwzględnić: stosowanie zgodne z zapisami uzgodnionego programu lekowego.
Komparatory	Zgodnie z badaniem klinicznym ASTRUM-005 i refundacją w ramach Katalogu Chemioterapii: • chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie. Zgodnie z zapisami w ramach programu lekowego B.6.: • atezolizumab (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcji), • durwalumab (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną i etopozydem w fazie indukcji).	Niespełnienie kryteriów włączenia.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: • przeżycie całkowite, • przeżycie wolne od progresji, • wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, • czas trwania odpowiedzi, • jakość życia. Ocena bezpieczeństwa: • raportowane w badaniu działania niepożądane.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia.	Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznie punktami końcowymi. W opinii analityków Agencji należało także uwzględnić punkty końcowe związane z objawami choroby zgłaszanymi przez pacjentów (tzw. PRO - Patient-Reported Outcomes).
Typ badań	<u>Opracowania pierwotne:</u> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, • badania obserwacyjne, • analizy post hoc oraz abstrakty i plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowych i nowych danych do publikacji pełnotekstowych. <u>Badania efektywności praktycznej:</u> • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. <u>Opracowania wtórne:</u> • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.	• badania in vitro, • badania na zwierzętach, • opisy przypadków, • serie przypadków dotyczące <10 pacjentów, • artykuły przeglądowe i poglądowe.	Brak.
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych.	• raporty badań klinicznych, • listy do redakcji.	Brak.
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.	Brak.

Skróty: ES-SCLC – Rak drobnokomórkowy płuca w stadium rozsiewu (ang: extensive-stage small cell lung cancer).

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono:

- jedno pierwotne badanie kliniczne z randomizacją 3 fazy ASTRUM-005 (NCT04063163), porównujące skuteczność serplulimabu w połączeniu z karboplatiną i etopozydem do placebo w połączeniu z karboplatiną i etopozydem.

Wyszukiwanie badań pierwotnych dla komparatorów: atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatyna + etopozyd) i durwalumabu w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd) przeprowadzono odrębnie. W toku systematycznego wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne dotyczące porównania atezolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią z placebo w skojarzeniu z chemioterapią (IMPower133, NCT02763579),
- 1 randomizowane, otwarte badanie kliniczne dotyczące porównania durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią z samą chemioterapią (CASPIAN, NCT03043872).

Charakterystykę badań dla komparatorów omówiono w aneksie 8.3 AKL Wnioskodawcy. Ze względu na brak badań dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z przyjętymi w analizie komparatorami przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera.

W wyniku systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 7 przeglądów systematycznych, spełniających kryteria kwalifikacji: Yang 2024, Kang 2024, Gong 2024, Zhu 2023, Wang 2023, Li 2023

oraz Du 2023, oceniające skuteczności i bezpieczeństwo wszystkich obecnie dostępnych schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu I linii drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium zaawansowania, w tym skojarzenia inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych z chemioterapią opartą na związkach platyny (wyniki zostały opisane w rozdz. 4.5 AKL Wnioskodawcy).

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ASTRUM-005 (Cheng 2022) Źródło finansowania: Shanghai Henlius Biotech, Inc (NCT04063163)	- Wieloośrodkowe (lokalizacja ośrodków: Chiny, Gruzja, Polska, Rosja, Turcja i Ukraina) badanie 3 fazy - Dwumienne z randomizacją 2:1 - Randomizacja przeprowadzona została centralnie, z wykorzystaniem interaktywnego systemu internetowego i głosowego z losowo wybranymi rozmiarami bloków 3, 6 lub 9, stratyfikowanymi według poziomu ekspresji PD-L1* (wynik odsetka guzów <1%, ≥1% lub niemożliwy do oceny lub dostępny), przerzutów do mózgu (tak lub nie) oraz wieku (≥65 lat lub <65 lat). - Pacjenci, główni badacze oraz personel ośrodka badawczego pozostali zaślepieni na cały okres randomizacji. - Typ hipotezy - superiority - Mediana czasu obserwacji w pierwszej analizie okresowej to 12,3 miesiąca (zakres: 0,2–24,8 miesiąca), w drugiej analizie okresowej to 19,7 miesiąca i w trzeciej analizie okresowej – 31,6 miesiąca.	- Grupa badana: Serplulimab w dawce 4,5 mg/kg w postaci wlewów dożylnych co 3 tygodnie w skojarzeniu z etopozydem w dawce 100 mg/m² i w dniach 1., 2. i 3. oraz karboplatiną (AUC* = 5, do 750 mg) w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle w postaci wlewów dożylnych. Część pacjentów otrzymywała serplulimab po progresji do czasu utrzymywania się korzyści klinicznych. - Grupa kontrolna: Placebo w skojarzeniu z etopozydem w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2. i 3. oraz karboplatiną AUC*=5 mg/ml/min, do 750 mg w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle w postaci wlewów dożylnych	<u>Do badania włączono:</u> - w grupie SERPLULIMAB w skojarzeniu z chemioterapią (N=389 pacjentów) - w grupie PLACEBO w skojarzeniu z chemioterapią (N=196 pacjentów). <u>Kryteria włączenia:</u> - wiek co najmniej 18 lat, - rozpoznanie drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiania (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) na podstawie badania histologicznego lub cytologicznego (zgodnie z systemem klasyfikacji Veterans Administration Lung Study Group), - brak wcześniejszej terapii systemowej w przypadku drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozsiania, - prawidłowe funkcjonowanie głównych narządów, - konieczność stosowania środków antykoncepcyjnych. - co najmniej jedna mierzalna zmiana chorobowa, oceniona przez IRRC zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 w ciągu 4 tygodni przed randomizacją - wynik w skali ECOG PS 0 lub 1. - przewidywane przeżycie ≥ 12 tygodni. - prawidłowa funkcja głównych narządów (brak transfuzji krwi lub leczenia albuminą, rekombinowaną ludzką trombopoetyną lub czynnikiem stymulującym kolonie w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką w tym badaniu). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - drobnokomórkowy rak płuca w stadium mieszanym, potwierdzony badaniem histologicznym lub cytologicznym, - znana historia ciężkiej alergii na jakiekolwiek przeciwciała monoklonalne, - znana nadwrażliwość na karboplatinę lub etopozyd, - kobiety w ciąży i karmiące piersią, - pacjenci ze stwierdzoną historią nadużywania leków psychotropowych lub uzależnienia od narkotyków, - pacjenci, u których występują inne czynniki mogące skutkować wcześniejszym zakończeniem badania, według oceny badacza, - Pacjenci z rozpoznanymi lub udokumentowanymi aktywnymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i/lub rakowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych podczas badania przesiewowego. Do badania	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS*), zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu, niezależnie od związku przyczynowoskutkowego z badanym leczeniem (do około 24 miesięcy). <u>Ponadto w badaniu oceniano drugorzędowe punkty końcowe, w tym:</u> - przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS*), - obiektywną odpowiedź na leczenie (ang. objective response rate, ORR*) - czas trwania odpowiedzi. - PFS2 (Zgodnie z ostatnią poprawką do protokołu, komisja IRRC* będzie oceniać wyłącznie na podstawie kryteriów RECIST 1.1*, a badacz będzie oceniał na podstawie kryteriów RECIST 1.1* i iRECIST*. - zdarzenia niepożądane - 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 (EORTC* QLQ-C30*) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC* dla pacjentów.

			mogą zostać włączeni jednak 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 rozmiarem zmiany $\leq 1,5$ cm) mogą zostać włączeni do badania, 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 i z przerwaniem podawaniem sterydów na 3 dni przed podaniem badanego leku. (Stabilne przerzuty do mózgu w tym przypadku należy potwierdzić przed podaniem pierwszej dawki badanego leku). • Pacjenci z zawałem mięśnia sercowego przebyłym w ciągu pół roku przed pierwszą dawką badanego leku, słabo kontrolowana arytmia (w tym odstępy QTc* ≥ 450 ms dla mężczyzn i ≥ 470 ms dla kobiet) (odstępy QTc* obliczane są za pomocą wzoru Fridericia). • Niewydolność serca III do IV stopnia według klasyfikacji NYHA* lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 50\%$ w badaniu kolorowym Dopplerem. • Pacjent ma niekontrolowaną lub objawową hiperkalcemię ($> 1,5$ mmol/l wapnia zjonizowanego lub wapni > 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. • Gruźlica płuc czynna lub utajona • 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 (dodatni wynik testu 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*). • Leczenie szczepionkami żywymi i wszystkimi szczepionkami przeciwko COVID-19 (podawanymi w pełnej wymaganej liczbie dawek) w ciągu 28	
--	--	--	--	--

			dni przed podaniem leku badanego; dozwolone są inaktywowane szczepionki przeciw wirusom grypy sezonowej. Osoby wymagające leczenia kortykosteroidami ogólnoustrojowymi (> 10 mg/dobę prednizonu w dawce skutecznej) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki lub w trakcie badania. Jednakże w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej, pacjentom wolno stosować miejscowe lub wziewne sterydy oraz terapię zastępczą hormonami nadnerczy w dawkach odpowiadających skuteczności prednizonu ≤ 10 mg/dobę.	
--	--	--	--	--

Skróty: ES-SCLC – Rak drobnokomórkowy płuca w stadium rozsiewu (ang: extensive-stage small cell lung cancer), PD-L1 - Receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1, PD-1), AUC - w farmakokinetyce: pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (ang. Area under the curve, AUC), IRRc – kryteria odpowiedzi immunologicznej (ang. immune-related response criteria, IRRc), RECIST 1.1 - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, PFS - przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS), ORR – odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR), OS – przeżycie całkowite (ang. Overall survival, OS), EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia, CTCAE - wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. common terminology criteria for adverse events, CTCAE) QTc - korygowany odstęp QT (ang. Corrected QT interval), HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C virus), NYHA - skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (ang. New York Heart Association), GGN – górna granica normy.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.1.1. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 7. Porównanie wyjściowej charakterystyki pacjentów z badania ASTRUM-005 z wyjściowej charakterystyką pacjentów z badań dla komparatorów uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Parametr	ASTRUM-005	IMPower133	CASPIAN
Metodyka badania			
Lokalizacja	Wieloośrodkowe (ośrodki w Chinach, Gruzji, Polsce, Rosji, Turcji i na Ukrainie)	Wieloośrodkowe (106 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Austrii, Brazylii, Chile, Chinach, Czechach, Francji, Niemczech, Grecji, na Węgrzech, we Włoszech, Japonii, Korei, Meksyku, Polsce, Rosji, Serbii, Hiszpanii, Tajwanu, Wielkiej Brytanii)	Wieloośrodkowe (209 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Argentynie, Austrii, Brazylii, Bułgarii, Chinach, Czechach, Francji, Niemczech, Węgrzech, Izraelu, we Włoszech, w Japonii, Korei, Holandii, Polsce, Rumunii, Rosji, Słowacji, Hiszpanii, Tajwanie, Turcji, Ukrainie)
Metoda badania	RCT, DB, faza III	RCT, DB, faza I/III	RCT, otwarte, faza III
Ramiona badania	Serplulimab w dawce 4,5 mg/kg w co 3 tygodnie w CHT oparta na związkach platyny	Atezolizumab w dawce 1200 mg w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu CHT oparta na związkach platyny	Durwalumab co 3 tygodnie przez 12 tygodni, a następnie co 4 tygodnie CHT oparta na związkach platyny
Liczebność populacji	535, w tym 389 pacjentów leczonych serplulimabem w skojarzeniu z CHT	403, w tym 201 pacjentów leczonych atezolizumabem w skojarzeniu z CHT	805*, w tym 268 pacjentów leczonych durwalumabem w skojarzeniu z CHT
Populacja	Dorośli pacjenci z nieleczonym wcześniej drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania		
I-rzędowy punkt końcowy	OS	OS, PFS	OS
Mediana okresu obserwacji, miesiące	12,3 19,7 31,6	13,9 22,9 26,4	14,2 25,1 39,4

Charakterystyka pacjentów			
Wiek, mediana (zakres) [lata]	63 (28; 76)	64 (28; 90)	62 (58; 68)
Płeć męska, n (%)	317 (81,5%)	129 (64,2%)	190 (71%)
Rasa, n (%)			
Azjatycka	262 (67,4%)	40 (19,9%)	36 (29%)
Nieazjatycka	127 (32,6%)	313 (77,7%)	231 (86%)
Stadium choroby w chwili kwalifikacji, n (%)			
III	33 (8,5%)	-	28 (10%)
IV	318 (81,7%)	-	240 (90%)
nieznany	38 (9,8%)	-	-
Skala stanu sprawności według ECOG, n (%)			
0	71 (18,3%)	73 (36,3%)	99 (37%)
1	318 (81,7%)	128 (63,7%)	169 (63%)
Rodzaj przerzutów, n (%)			
Mózg	50 (12,9%)	17 (8,5%)	28 (10%)
Wątroba	99 (25,4%)	-	108 (40%)
Historia palenia, n (%)			
Nigdy	81 (20,8%)	9 (4,5%)	22 (8%)
Aktualny palacz	102 (26,2%)	74 (36,8%)	120 (45%)
Były palacz	206 (53%)	118 (58,7%)	126 (47%)

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca, Wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline, Embase i Cochrane z datą odcięcia: 28.04.2025 r. Przeszukano również rejestry badań klinicznych.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez Wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów, a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych.

Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji potwierdziło ww. wnioski. Należy jednak wskazać, iż analitycy Agencji odnaleźli dodatkowo dwa przeglądy systematyczne (Wang 2025 i Zhang 2023) oraz jedno badanie dot. skuteczności praktycznej (Shi 2025) opublikowane przed datą złożenia wniosku refundacyjnego. Wnioskodawca uwzględnił w swoich analizach powyższe prace (zostały opisane w ramach dokumentu uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych).

Ponadto w ramach odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych dot. uwzględnienia wyników badania ASTRUM-005 dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 42,38 miesiąca wskazano, iż źródłem tych danych był abstrakt konferencyjny Cheng 2025a.

Ocena jakości badań pierwotnych i wtórnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy badań tj. RCT ASTRUM-005, IMPower133, CASPIAN zgodnie z rekomendowanym narzędziem Cochrane RoB2. Dla ocenianych pierwszorzędowych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego w danych badaniach oceniano ogółem

jako: niskie (z zastrzeżeniem wysokiego ryzyka dot. selektywnego raportowania) dla badania ASTRUM-005, niskie dla badania IMPower133 oraz wysokie dla badania CASPIAN (wynikające głównie z otwartego charakteru badania).

Jakość prac wtórnych oceniono wg skali AMSTAR (Yang 2024 - 7/11 pkt.; Kang 2024 - 7/11 pkt.; Gong 2024 - 8/11 pkt.; Zhu 2023 - 9/11 pkt.; Wang 2023 - 8/11 pkt., Li 2023 - 8/11 pkt. oraz Du 2023 - 8/11 pkt.) i była ona wysokiej jakości. Wg skali AMSTAR 2 oceniono prace Wang 2025 - 12/16 pkt. i Zhang 2023 - 12/16 pkt., co wskazuje na ich niską jakość.

Natomiast retrospektywne badanie Shi 2025 uzyskało 5/8 pkt wg skali NICE (punkty odjęto za brak gromadzenia danych w sposób prospektywny; brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno i brak przedstawienia wyników w podziale na podgrupy pacjentów).

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według Wnioskodawcy (wybrane):

- „(...) W obecnym badaniu 68,4% pacjentów stanowili Chińczycy, a odsetek osób, które nigdy nie paliły w populacji chińskiej wynosił 25,0%. Wyższy odsetek osób, które nigdy nie paliły, wśród chińskich pacjentów z rozległym DRP jest prawdopodobnie spowodowany powszechnym narażeniem na bierne palenie.”
- „(...) Co więcej, w badaniu dla durwalumabu w ramieniu kontrolnym nie zostało uwzględnione placebo, a jedynie chemioterapia, co różniło ten schemat badania od badania głównego nad serplulimabem. Niemniej jednak, nieobecność placebo w schemacie leczenia nie wywiera wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ani nie ingeruje w sytuację kliniczną pacjentów, a także z uwagi na fakt, że nie zidentyfikowano żadnych innych badań umożliwiających porównanie interwencji wnioskowanej z durwalumabem, badanie CASPIAN włączono do porównania pośredniego.”

Ograniczenia jakości badań pierwotnych wg analityków Agencji:

- Zgodnie z charakterystyką demograficzną badania ASTRUM-005 dominująca liczba włączonych do badania pacjentów była pochodzenia azjatyckiego 67,4% w ramieniu interwencji i 70,9% w grupie kontrolnej, w badaniu wzięło udział 7 uczestników z ośrodków badawczych w UE (na terenie Polski), co stanowi o ryzyku braku reprezentatywności dla populacji polskiej.

W ramach analizy podgrup (uprzednio zdefiniowana zgodnie z zapisami protokołu badania) oceniano skuteczność leczenia u pacjentów grupy nie-azjatyckiej. Wynik w zakresie OS [HR=0,56 (95%CI: 0,48; 0,80)] jest zbliżony do wyniku OS dla całej populacji badania. Należy zauważyć, iż randomizacja nie była stratyfikowana względem rasy pacjentów, co może wpływać na nierównomierny rozkład cech w porównywanych grupach. Nie przedstawiono również charakterystyki wyjściowych cech tej podgrupy pacjentów.

- W ramach AKL Wnioskodawcy pominięto podskórną postać atezolizumabu, która stanowi refundowaną technologię opcjonalną. Przegląd badań pierwotnych nie zawiera porównania z powyżej wskazaną technologią.
- W badaniu ASTRUM-005 w trakcie trwania badania na prośbę organów regulacyjnych zmieniono początkowo przyjęty pierwszorzędowy punkt końcowy z PFS na OS. Powyższe podejście wiąże się z ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.
- Średni czas obserwacji w badaniu ASTRUM-005 był stosunkowo krótki i tym samym ogranicza ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SERP w ocenianej populacji pacjentów.
- Brak bezpośredniego porównania ocenianej interwencji z innymi dostępnymi immunoterapiami tj. atezolizumabem oraz durwalumabem w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

W ramach prac odnaleziono informację o trwającym badaniu (badanie ASTRIDE), w którym SERP+CHT porównano bezpośrednio z ATEZO+CHT u pacjentów w ramach pierwszej linii rozległej postaci DRP. Planowana data zakończenia badania to 31.12.2025 r.⁵

- W ramieniu komparatora badania ASTRUM-005 możliwe było stosowanie chemioterapii przez maksymalnie 4 cykle leczenia. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi zaleca się stosowanie 4–6 cykle chemioterapii.

⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468489?tab=results> [dostęp: 21.10.2025 r.]

- W przypadku leczenia serplulimabem w DRP program lekowy dopuszcza możliwość stosowania profilaktycznej radioterapii OUN (ang. prophylactic cranial irradiation, PCI) w trakcie stosowania serplulimabu w fazie leczenia podtrzymującego (monoterapia). W ramach dokumentów opisujących badanie ASTRUM-005 nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania PCI wśród leczonych chorych.
- W badaniu ASTRUM-005 pacjenci po progresji choroby mogli stosować serplulimab, jeżeli istniała potencjalna korzyść z leczenia. Zgodnie z „Supporting Information” do pracy Cheng 2025, 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 w porównywanych ramionach (31,6% vs 10,2%).

Nie przedstawiono 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.

Dodatkowo, ze względu na lokalizację w większości ośrodków biorących udział w badaniu, w ramieniu interwencji i komparatora w ramach kolejnych linii leczenia stosowano leczenie, które prawdopodobnie nie będzie stosowane w warunkach polskich tj. leczenie ziołowe lub tradycyjną medycynę chińską u 22 pacjentów (5,7%) oraz 26 pacjentów (13,3%), odpowiednio w ramieniu SERP i placebo.

- Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów pochodzą jedynie z abstraktu konferencyjnego [Cheng 2024]. Nie przedstawiono wyników cząstkowych dla poszczególnych grup. Dodatkowo nie opublikowano wyników dla punktu końcowego PFS2 wymienianego w protokole badania.
- Zgodnie z protokołem badania progresję oceniano wg RECIST 1.1 oraz iRECIST (ocena badacza). Nie przedstawiono analizy wrażliwości PFS dla oceny wg tych dwóch skal. Warto wskazać, iż progresję choroby w ocenie niezależnego komitetu oceniano jedynie wg RECIST 1.1.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Przedstawione w ramach AKL Wnioskodawcy porównanie pośrednie dla SERP vs ATEZO oraz SERP vs DURW przeprowadzono metodą Buchera. Pośrednie porównanie metodą Buchera jest odpowiednie dla sieci składającej się z dwóch metod leczenia porównywanych pośrednio za pomocą wspólnego komparatora⁶. Nie podjęto próby budowy sieci zawierającej wszystkie porównywane technologie. W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie przedstawiono także wyników pierwotnych badań dla komparatorów.

Zwraca się uwagę, iż w przypadku występowania istotnych różnic w charakterystykach pacjentów między uwzględnionymi w analizie badaniami zasadne jest zastosowanie metody z dopasowaniem populacji tj. MAIC, która pozwala skorygować ewentualne różnice poprzez odpowiednie dostosowanie danych i zmniejsza tym samym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca odwołuje się do analizy MAIC oraz NMA przeprowadzonej na potrzeby oceny leku przez NICE, jednak wyniki tych analiz nie zostały przedstawione w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim Wnioskodawca wskazuje się na istotne statystycznie różnice na korzyść SERP+CTH vs ATEZO+CTH i DURW+CTH. Przedstawiono wyniki dla parametrów względnych (HR). Brak jest natomiast wyników dla parametrów bezwzględnych, co utrudnia możliwość wnioskowania nt. istotności klinicznej odnotowanych różnic między porównywanymi terapiami.

Włączone do porównania pośredniego badania (ASTRUM-005, IMpower133 i CASPIAN) cechuje heterogeniczność. Na poziomie populacji można wskazać różnice w zakresie rasy włączonych pacjentów (odsetek pacjentów rasy azjatyckiej, odpowiednio: 67,4%, 19,9% i 29%), stanu sprawności pacjentów (stan sprawności wg ECOG =1; odpowiednio: 81,7%; 63,7% i 63%); historii palenia (brak historii palenia u odpowiednio: 20,8%; 4,5% i 8% pacjentów); obecności przerzutów do wątroby w chwili rozpoczęcia leczenia (odpowiednio: 25,4%; 38,3%⁷ i 40% pacjentów).

⁶ https://health.ec.europa.eu/document/download/1f6b8a70-5ce0-404e-9066-120dc9a8df75_en?filename=hta_practical-guideline_direct-and-indirect-comparisons_en.pdf [dostęp: 21.10.2025 r.]

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf [dostęp: 21.10.2025 r.]

Pomiędzy analizowanymi badaniami występują również różnice proceduralne. W badaniu CASPIAN istniała możliwość stosowania do 6 cykli chemioterapii w ramieniu grupy kontrolnej, co jest zgodne z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (u 57% pacjentów w grupie kontrolnej zastosowano 6 cykli). W badaniu ASTRUM-005 i IMpower133 można było zastosować maksymalnie 4 cykle chemioterapii. W badaniu CASPIAN w ramach chemioterapii można było zastosować karboplatinę lub cisplatinę, w pozostałych badaniach istniała możliwość wyłącznie stosowania karboplatyny.

W badaniu CASPIAN w grupie komparatora istniała możliwość stosowania PCI po zakończeniu cykli chemioterapii. W badaniu IMpower133 PCI można było zastosować po zakończeniu cykli chemioterapii w obydwu ramionach badania. W ramach dokumentów opisujących badanie ASTRUM-005 nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania PCI wśród leczonych chorych.

Działania niepożądane związane z leczeniem w badaniach ASTRUM-005, IMpower133 i CASPIAN, klasyfikowano odpowiednio zgodnie z wersją 5.0; 4.0 i 4.03 kryteriów National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (nie przedstawiono analizy wpływu zastosowania różnych wersji kryteriów klasyfikacji działań niepożądanych na wyniki analizy bezpieczeństwa).

Dodatkowo należy wskazać odmienne odsetki pacjentów stosujących immunoterapię w kolejnej linii leczenia w ramach porównywanych grup między badaniami: w badaniu ASTRUM-005 immunoterapię w kolejnej linii leczenia zastosowano odpowiednio u 31,6% i 10,2%; w badaniu IMpower133 było to odpowiednio 3,0% i 7,4%; a w badaniu CASPIAN było to odpowiednio 2,2% i 6,7%. Należy wskazać, iż we wszystkich analizowanych próbach istniała możliwość zastosowania interwencji po progresji u pacjentów odnoszących korzyść kliniczną, którzy spełniali predefiniowane kryteria kontynuacji leczenia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednio SERP+CHT vs PLC+CHT

Skuteczność leczenia SERP+CHT vs PLC+CHT w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC) oceniano na podstawie randomizowanego badania klinicznego ASTRUM-005.

Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy z zakresu skuteczności w badaniu ASTRUM-005. OS definiowano jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny, niezależnie od przyczynowo-skutkowego związku z badanym leczeniem (do około 24 miesięcy).

We wszystkich trzech punktach czasowych zaobserwowano istotną poprawę i wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów stosujących SERP+CHT w porównaniu do grupy stosującej standardową CHT. Współczynnik ryzyka zgonu dla pierwszej analizy okresowej wyniósł HR=0,63 [(95% CI: 0,49; 0,82), $p<0,001$], dla drugiej analizy okresowej wyniósł HR=0,62 [(95% CI: 0,50; 0,76), $p<0,001$], a dla trzeciej analizy okresowej wyniósł HR=0,61 [(95% CI: 0,50; 0,74), $p<0,001$]. Szczegółowe wyniki poszczególnych analiz okresowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. OS w poszczególnych analizach okresowych dla porównania SERP+CHT vs PLC+CHT [ASTRUM-005: Cheng 2022, Cheng 2022a, Cheng 2024, Cheng 2025]

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)
OS - Pierwsza analiza okresowa (data odcięcia danych: 22 października 2021)		
Odsetek pacjentów, którzy zmarli, n (%)	146 / 389 (37,5%)	100 / 196 (51,0%)
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące	15,4 (13,3; NC)	10,9 (10,0; 14,3)
Współczynnik ryzyka - HR zgonu (95% CI), wartość p	0,63 (0,49; 0,82) $p<0,001$	

OS - Druga analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022)		
Odsetek pacjentów, którzy zmarli, n (%)	223 / 389 (57,3%)	140 / 196 (71,4%)
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące	15,8 (14,1; 17,6)	11,1 (10,0; 12,4)
Współczynnik ryzyka - HR zgonu (95% CI), wartość p	0,62 (0,50; 0,76) p<0,001	
OS - Trzecia analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2023)		
Odsetek pacjentów, którzy zmarli, n (%)	267 / 389 (68,6%)	160 / 196 (81,6%)
Mediana przeżycia całkowitego (OS), miesiące	15,8	>11,1
Współczynnik ryzyka - HR zgonu (95% CI), wartość p	0,61 (0,50; 0,74) p<0,001	

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji (PFS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005. Czas przeżycia wolny od progresji definiowany był jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

W obu punktach czasowych zaobserwowano istotną poprawę i wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie pacjentów stosujących SERP+CHT w porównaniu do grupy stosującej standardową CHT. Współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu dla pierwszej analizy okresowej wyniósł HR=0,48 [(95% CI: 0,38; 0,59), p<0,001], a dla drugiej analizy okresowej wyniósł HR=0,47 [(95% CI: 0,38; 0,58), p<0,001]. Szczegółowe wyniki poszczególnych analiz okresowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. PFS w poszczególnych analizach okresowych dla porównania SERP+CHT vs PLC+CHT [ASTRUM-005: Cheng 2022, Cheng 2022a, Cheng 2025]

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)
PFS - Pierwsza analiza okresowa (data odcięcia danych: 22 października 2021)		
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli progresji lub zmarli, n (%)	223 / 389 (57,3%)	151 / 196 (77,0%)
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), miesiące	5,7 (5,5; 6,9)	4,3 (4,2; 4,5)
Współczynnik ryzyka -HR (95% CI), wartość p	0,48 (0,38; 0,59) p<0,001	
PFS - Druga analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022)		
Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli progresji lub zmarli, n (%)	248 / 389 (63,8%)	164 / 196 (83,7%)
Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS), miesiące	5,8 (5,6; 6,9)	4,3 (4,2; 4,4)
Współczynnik ryzyka -HR (95% CI), wartość p	0,47 (0,38; 0,58) p<0,001	

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR)

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) stanowił drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005. Dla pierwszej analizy okresowej odsetek obiektywnej odpowiedzi na leczenie wyniósł 80,2% (95% CI: 75,9; 84,1) w grupie SERP+CHT w porównaniu do 70,4% (95% CI: 63,5; 76,7) w grupie otrzymującej CHT. Dla drugiej analizy okresowej wykazano ORR wynoszący 68,9% (95% CI: 64,0; 73,5) dla grupy SERP+CHT i 58,7% (95% CI: 51,4; 65,6) dla grupy CHT, przy czym jedynie u 6 (1,5%) i 0 pacjentów w odpowiedniej grupie uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Szczegółowe wyniki poszczególnych analiz okresowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. ORR w poszczególnych analizach okresowych dla porównania SERP+CHT vs PLC+CHT [ASTRUM-005: Cheng 2022, Cheng 2025]

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)
ORR - Pierwsza analiza okresowa (data odcięcia danych: 22 października 2021)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), całkowita lub częściowa odpowiedź, n (%) (95% CI)	312 / 389 (80,2%) (75,9; 84,1)	138 / 196 (70,4%) (63,5; 76,7)
Odpowiedź całkowita, n (%)	3 / 370 (0,8%)	0 / 186 (0%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	309 / 370 (83,5%)	138 / 186 (74,2%)
Stabilizacja choroby, n (%)	49 / 370 (13,2%)	37 / 186 (19,9%)
Postęp choroby, n (%)	9 / 370 (2,4%)	11 / 186 (5,9%)
ORR - Druga analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022)		
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), całkowita lub częściowa odpowiedź, n (%) (95% CI)	268 / 389 (68,9%) (64,0; 73,5)	115 / 196 (58,7%) (51,4; 65,6)
Odpowiedź całkowita, n (%)	6 / 389 (1,5%)	0 / 196 (0%)
Odpowiedź częściowa, n (%)	262 / 389 (67,4%)	115 / 196 (58,7%)
Stabilizacja choroby, n (%)	94 / 389 (24,2%)	60 / 196 (30,6%)
Postęp choroby, n (%)	9 / 389 (2,3%)	11 / 196 (5,6%)
Brak danych, n (%)	18 / 389 (4,6%)	10 / 196 (5,1%)

Czas trwania odpowiedzi (DoR)

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) stanowił drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005, zdefiniowany jako czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią nowotworu na leczenie. Dla pierwszej analizy okresowej wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią guza na leczenie, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 5,6 miesiąca (95% CI: 4,2; 6,8 miesiąca) w grupie pacjentów przyjmujących SERP+CHT w porównaniu z 3,2 miesiąca (95% CI: 2,9; 4,2 miesiąca) w grupie pacjentów przyjmujących CHT.

Dla drugiej analizy okresowej mediana DOR w grupie SERP+CHT była istotnie dłuższa niż w grupie CHT (6,5 miesiąca w porównaniu z 4,2 miesiąca; $p<0,001$). W grupie leczonej SERP+ CHT osiągnięto również wyższe szacowane prawdopodobieństwo wystąpienia DOR w ciągu 1 roku (32,1% w porównaniu z 10,0%) i 2 lat (17,2% w porównaniu z 4,9%) w porównaniu z grupą CHT. Szczegółowe wyniki poszczególnych analiz okresowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. DoR w poszczególnych analizach okresowych dla porównania SERP+CHT vs PLC+CHT [ASTRUM-005: Cheng 2022, Cheng 2025]

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)
DoR - Pierwsza analiza okresowa (data odcięcia danych: 22 października 2021)		
Czas trwania odpowiedzi - DoR mediana (95% CI), miesiące	5,6 (4,2; 6,8)	3,2 (2,9; 4,2)
Odpowiedź trwająca ≥ 12 miesięcy, % (95% CI)*	24,0% (17,3; 31,4)	8,9 (3,6; 17,0)
DoR - Druga analiza okresowa (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022)		
Czas trwania odpowiedzi - DoR mediana (95% CI), miesiące	6,5 (5,5; 7,5)	4,2 (3,1; 4,2)
Współczynnik ryzyka - HR (95% CI), wartość p	0,45 (0,35; 0,59) $p<0,001$	

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)
Szacowany roczny czas trwania prawdopodobieństwa odpowiedzi, % (95% CI)	32,1% (25,8; 38,5)	10,0% (5,1; 16,9)
Szacowany 2-letni czas trwania prawdopodobieństwa odpowiedzi, % (95% CI)	17,2% (9,5; 26,8)	4,9% (1,3; 12,2)

* Obliczenia Wnioskodawcy na podstawie estymacji granicznej iloczynu Kaplana-Meiera, która była prawdopodobieństwem skumulowanym.

Jakość życia

Jakość życia, rozumiana jako wyniki zgłaszane przez pacjentów (PRO), stanowiła drugorzędowy punkt końcowy badania ASTRUM-005. Jakość życia oceniano 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 (EORTC QLQ-C30) oraz chorobowo specyficznego modułu kwestionariusza EORTC dla pacjentów z nowotworem płuca – Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13).

Zmiany długoterminowe we wszystkich domenach kwestionariuszy były porównywalne między pacjentami przyjmującymi SERP+CHT a pacjentami otrzymującymi CHT. Zmiany obliczone metodą średniej najmniejszych kwadratów (LSM) od wartości wyjściowych do 18. tygodnia leczenia w domenie czynnościowej i objawowej kwestionariusza QLQ-C30, domenach objawowych kwestionariusza QLQ-LC13 i w skali EQ-5D-5L VAS były podobne i ogólnie uległy poprawie w obu grupach terapeutycznych, przy czym wyraźniejsza i trwalsza poprawa wystąpiła w domenie „ból w innych częściach ciała” w grupie pacjentów przyjmujących SERP+CHT (różnica w zmianie <26,37 [(95% CI: 21,59; 21,15), p=0,0170]. Czas do pogorszenia samopoczucia i tym samym jakości życia był podobny w obu grupach terapeutycznych. Mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup dla ogólnego stanu zdrowia/jakości życia [HR=0,90 (95% CI: 0,59; 1,39)], funkcjonowania fizycznego [HR=1,01 (95% CI: 0,61; 1,65)] i pełnienia ról społecznych [HR=1,17 (95% CI: 0,74; 1,87)]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Jakość życia w drugiej analizie okresowej dla porównania SERP+CHT vs PLC+CHT [ASTRUM-005: Cheng 2024]

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)
Ból w innych częściach ciała		
Zmiana (95% CI), wartość p	<26,37 (21,59; 21,15) p=0,0170	
Ogólny stan zdrowia/jakość życia		
Współczynnik ryzyka - HR (95% CI), wartość p	0,90 (0,59; 1,39) p>0,05	
Funkcjonowanie fizyczne		
Współczynnik ryzyka - HR (95% CI), wartość p	1,01 (0,61; 1,65) p>0,05	
Pełnienie ról społecznych		
Współczynnik ryzyka - HR (95% CI), wartość p	1,17 (0,74; 1,87) p>0,05	

Porównanie pośrednie SERP+CHT vs ATEZO+CHT

Przeżycie całkowite (OS)

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie stosowania SERP+CHT vs ATEZO+CHT w zakresie wydłużenia OS w populacji pacjentów z ES-SCLC dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 13,9 miesiąca dla ATEZO+CHT [HR=0,90 (95% CI: 0,62; 1,30)]. Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 19,7 miesiąca obserwacji w badaniu dla SERP+CHT i 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji w przypadku leczenia SERP+CHT – 31,6 miesiąca vs 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT, także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w zakresie OS (odpowiednio [HR=0,82 (95% CI: 0,60; 1,11)] oraz [HR=0,80 (95% CI: 0,59; 1,09)]). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Porównanie pośrednie SERP+CHT vs ATEZO+CHT dla OS

Porównanie bezpośrednie HR (95% CI)		Porównanie pośrednie HR (95% CI)
SERP+CHT vs PLC+CHT	ATEZO+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs ATEZO+CHT
0,63 (0,49; 0,82) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,70 (0,54; 0,91) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,90 (0,62; 1,30)
0,62 (0,50; 0,76) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,76 (0,60; 0,95) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	0,82 (0,60; 1,11)
0,61 (0,50; 0,74) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 31,6 miesiąca	0,76 (0,60; 0,95) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	0,80 (0,59; 1,09)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano istotną przewagę leczenia SERP+CHT vs ATEZO+CHT w zakresie wydłużenia PFS w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 13,9 miesiąca dla ATEZO+CHT [HR=0,62 (95% CI: 0,46; 0,85)] oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla SERP+CHT i 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT [HR=0,61 (95% CI: 0,45; 0,82)]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Porównanie pośrednie SERP+CHT vs ATEZO+CHT dla PFS

Porównanie bezpośrednie HR (95% CI)		Porównanie pośrednie HR (95% CI)
SERP+CHT vs PLC+CHT	ATEZO+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs ATEZO+CHT
0,48 (0,38; 0,59) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,77 (0,62; 0,96) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,62 (0,46; 0,85)
0,47 (0,38; 0,58) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,77 (0,63; 0,95) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	0,61 (0,45; 0,82)

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów wykazujących obiektywną odpowiedź na leczenie SERP+CHT vs ATEZO+CHT w analizowanej populacji chorych na DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 13,9 miesiąca dla ATEZO+CHT [RR=1,21 (95% CI: 1,01; 1,46)] oraz 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT [RR=1,24 (95% CI: 1,01; 1,53)].

Ponadto porównanie pośrednie wykazało, że w grupie leczonej SERP+CHT zaobserwowano więcej pacjentów wykazujących odpowiedź częściową oraz mniejszy odsetek pacjentów doświadczających postępu choroby w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących ATEZO+CHT przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT oraz 13,9 dla ATEZO+CHT (odpowiednio [RR=1,24 (95% CI: 1,03; 1,50)] oraz [RR=0,26 (95% CI: 0,09; 0,77)]). Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą oraz stabilizację choroby, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic podczas leczenia SERP+CHT vs ATEZO+CHT. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Porównanie pośrednie SERP+CHT vs ATEZO+CHT dla ORR

Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
SERP+CHT vs PLC+CHT	ATEZO+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs ATEZO+CHT
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi		
1,14 (1,03; 1,26) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,94 (0,80; 1,09) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,21 (1,01; 1,46)
1,17 (1,03; 1,34) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,94 (0,80; 1,09) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	1,24 (1,01; 1,53)
Odpowiedź całkowita		
3,53 (0,18; 67,95) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	2,51 (0,49; 12,80) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	3,76 [0,19; 73,26]
Odpowiedź częściowa		
1,13 (1,02; 1,24) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,91 (0,78; 1,07) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,24 [1,03; 1,50]
Stabilizacja choroby		
0,67 (0,45; 0,98) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,98 (0,67; 1,43) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,68 [0,40; 1,18]
Postęp choroby		
0,41 (0,17; 0,98) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,58 (0,83; 3,00) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,26 [0,09; 0,77]

Porównanie pośrednie SERP+CHT vs DURW+CHT**Przeżycie całkowite (OS)**

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie stosowania SERP+CHT vs DURW+CHT w zakresie wydłużenia OS w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 14,2 miesiąca dla DURW+CHT [HR=0,86 (95% CI: 0,62; 1,21)]. Dane z blisko 2,5-letniej obserwacji tj. dla mediany 19,7 miesiąca obserwacji dla oceny SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla oceny DURW+CHT oraz dane z najdłuższego okresu obserwacji – 31,6 miesiąca w przypadku leczenia SERP+CHT w porównaniu z 39,5 miesiącami dla DURW+CHT także nie wykazały istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi terapiami w zakresie wydłużenia OS (odpowiednio [HR=0,83 (95% CI: 0,62; 1,10)] oraz [HR=0,86 (95% CI: 0,66; 1,12)]). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Porównanie pośrednie SERP+CHT vs DURW+CHT dla OS

Porównanie bezpośrednie HR (95% CI)		Porównanie pośrednie HR (95% CI)
SERP+CHT vs PLC+CHT	DURW+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs DURW+CHT
0,63 (0,49; 0,82) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,73 (0,59; 0,91) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,86 (0,62; 1,21)
0,62 (0,50; 0,76) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,75 (0,62; 0,91) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	0,83 (0,62; 1,10)
0,61 (0,50; 0,74) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 31,6 miesiąca	0,71 (0,60; 0,86) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 39,4 miesiąca	0,86 (0,66; 1,12)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie przewagę leczenia SERP+CHT vs DURW+CHT w zakresie wydłużenia PFS w populacji pacjentów z DRP w rozległym stadium zaawansowania przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 14,2 miesiąca dla DURW+CHT [HR=0,62 (95% CI: 0,46; 0,82)] oraz dla 19,7 miesiąca obserwacji dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DURW+CHT [HR=0,59 (95% CI: 0,44; 0,78)]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Porównanie pośrednie SERP+CHT vs DURW+CHT dla PFS

Porównanie bezpośrednie HR (95% CI)		Porównanie pośrednie HR (95% CI)
SERP+CHT vs PLC+CHT	DURW+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs DURW+CHT
0,48 (0,38; 0,59) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,78 (0,65; 0,94) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,62 (0,46; 0,82)
0,47 (0,38; 0,59) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,80 (0,66; 0,96) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	0,59 (0,44; 0,78)

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie stosowania SERP+CHT vs DURW+CHT w populacji pacjentów z ES-SCLC pod względem odsetka pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 14,2 miesiąca dla DURW+CHT [RR=0,97 (95%CI: 0,82; 1,14)] oraz dla 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DURW+CHT [RR=1,00 (95% CI: 0,84; 1,20)]. Ponadto w przypadku pozostałych punktów końcowych, tj. dla odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, stabilizację choroby i postęp choroby porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic podczas leczenia SERP+CHT vs DURW+CHT. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Porównanie pośrednie SERP+CHT vs DURW+CHT dla ORR

Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
SERP+CHT vs PLC+CHT	DURW+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs DURW+CHT
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi		
1,14 (1,03; 1,26) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,18 (1,02; 1,34) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,97 (0,82; 1,14)
1,17 (1,03; 1,34) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,17 (1,03; 1,33) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	1,00 (0,84; 1,20)
Odpowiedź całkowita		
3,53 (0,18; 67,95) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	3,01 (0,61; 14,79) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,17 (0,04; 34,03)
Odpowiedź częściowa		
1,13 (1,02; 1,24) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,15 (1,01; 1,32) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,98 (0,83; 1,16)
Stabilizacja choroby		
0,67 (0,45; 0,98) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,48 (0,29; 0,79) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,40 (0,74; 2,63)
Postęp choroby		
0,41 (0,17; 0,98) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,04 (0,65; 1,65) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,39 (0,15; 1,06)

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie SERP+CHT vs PLC+CHT

Zdarzenia niepożądane ogółem

W publikacji Cheng 2025 i abstrakcie konferencyjnym Cheng 2022a podano wyniki bezpieczeństwa dla drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą czasu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 22,0 tygodni (zakres: od 0,1 do 139,0) dla grupy SERP+CHT i 16,4 tygodni (zakres: od 0,1 do 139,0) dla grupy CHT. Mediana liczby cykli wynosiła 8 (zakres: od 1 do 42) dla SERP+CHT i 6 (zakres: od 1 do 46) dla grupy CHT.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) o dowolnym stopniu nasilenia wystąpiły u 373 (95,9%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 191 (97,4%) w grupie CHT, podczas gdy zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopnia nasilenia wystąpiły odpowiednio u 324 (83,3%) i 160 (81,6%) pacjentów. TEAE związane z serplulimabem lub CHT o dowolnym stopniu nasilenia zgłaszano u 273 (70,2%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 113 (57,7%) w grupie CHT, a TEAE związane leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia - odpowiednio u 133 (34,2%) i 57 (29,1%) pacjentów; w obu grupach terapeutycznych zdarzenia te były głównie związane z toksycznością

hematologiczną, taką jak zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby białych krwinek, zmniejszenie liczby płytek krwi, niedokrwistość i neutropenia.

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia wystąpiły u 146 (37,5%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 71 (36,2%) w grupie CHT, podczas gdy zdarzenia niepożądane związane z serplulimabem lub CHT wystąpiły odpowiednio u 71 (18,3%) i 28 (14,3%) pacjentów. Reakcje związane z infuzją występowały rzadko (1,8% w grupie SERP w porównaniu z 0,5% w grupie PLC).

W przypadku niemal wszystkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną SERP+CHT, a grupą przyjmującą CHT. Leczenie SERP+CHT w porównaniu do standardowej CHT wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych [RR=1,22 (95%CI: 1,06; 1,40), p=0,004] oraz niedoczynności [RR=6,05 (95% CI: 2,47; 15,81), p=0,000] i nadczynności tarczycy [RR=3,78 (95% CI: 1,64; 8,70), p=0,002].

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia podczas drugiej analizy okresowej dla porównania SERP+CHT vs PLC+CHT [ASTRUM-005: Cheng 2025]*

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
Dowolne AE, n (%)	273 (70,2%)	113 (57,7%)	1,22 (1,06; 1,40) p=0,004	0,13 (0,4; 0,21) p=0,003
Ciężkie AE, n (%)	146 / 389 (37,5%)	71 / 196 (36,2%)	1,04 (0,83; 1,30) p=0,758	0,01 (-0,07; 0,10) p=0,757
Ciężkie AE związane z leczeniem, n (%)	71 / 389 (18,3%)	28 / 196 (14,3%)	1,28 (0,85; 1,91) p=0,233	0,04 (-0,02; 0,10) p=0,212
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, n (%)				
Anemia, n (%)	85 (21,9%)	37 (18,9%)	1,16 (0,82; 1,64) p=0,407	0,03 (-0,04; 0,10) p=0,395
Zmniejszenie liczby białych krwinek, n (%)	79 (20,3%)	33 (16,8%)	1,21 (0,83; 1,74) p=0,318	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,302
Zmniejszenie liczby neutrofili, n (%)	76 (19,5%)	35 (17,9%)	1,09 (0,76; 1,57) p=0,626	0,02 (-0,05; 0,08) p=0,621
Zmniejszenie liczby płytek krwi, n (%)	61 (15,7%)	36 (18,4%)	0,85 (0,59; 1,24) p=0,408	-0,03 (-0,09; 0,04) p=0,419
Nudności, n (%)	51 (13,1%)	28 (14,3%)	0,92 (0,60; 1,41) p=0,694	-0,01 (-0,07; 0,05) p=0,698
Zwiększenie aktywności ALT, n (%)	48 (12,3%)	19 (9,7%)	1,27 (0,77; 2,10) p=0,347	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,326
Niedoczynność tarczycy, n (%)	60 (15,4%)	5 (2,6%)	6,05 (2,47; 15,81) p=0,000	0,13 (0,09; 0,17) p=0,000

Zwiększenie aktywności AST, n (%)	38 (9,8%)	21 (10,7%)	0,91 (0,55; 1,51) p=0,720	-0,01 (-0,06; 0,04) p=0,724
Zmniejszony apetyt, n (%)	39 (10,0%)	19 (9,7%)	1,03 (0,61; 1,74) p=0,899	0,00 (-0,05; 0,05) p=0,899
Nadczynność tarczycy, n (%)	45 (11,6%)	6 (3,1%)	3,78 (1,64; 8,70) p=0,002	0,09 (0,05; 0,12) p=0,000
Neutropenia, n (%)	26 (6,7%)	10 (5,1%)	1,31 (0,64; 2,66) p=0,455	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,433
Zmniejszenie liczby limfocytów, n (%)	27 (6,9%)	8 (4,1%)	1,70 (0,79; 3,67) p=0,177	0,03 (-0,01; 0,07) p=0,135
Leukopenia, n (%)	22 (5,7%)	10 (5,1%)	1,11 (0,54; 2,29) p=0,781	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,778
Hiperglikemia, n (%)	25 (6,4%)	6 (3,1%)	2,10 (0,88; 5,03) p=0,096	0,03 (0,00; 0,07) p=0,054
Hiponatremia, n (%)	18 (4,6%)	5 (2,6%)	1,81 (0,68; 4,81) p=0,232	0,02 (-0,01; 0,05) p=0,180

* Obliczenia wykonane przez Wnioskodawcę.

^ Zdarzenia ≥ 3 . stopnia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów w dowolnej grupie, oraz zdarzenia dowolnego stopnia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów w dowolnej grupie.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, łącznie 38 (9,8%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 18 (9,2%) w grupie CHT przerwało leczenie z powodu TEAE; spośród tych pacjentów odpowiednio u 23 (5,9%) i 10 (5,1%) występowały TEAE związane z SERP lub CHT. Zgony z powodu TEAE wystąpiły u 35 (9,0%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 22 (11,2%) w grupie CHT, spośród których 5 (1,3%) uznano za związane z SERP+CHT (ostry zespół wieńcowy, gorączka, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie mózgu o podłożu immunologicznym i choroba płuc o podłożu immunologicznym), podczas gdy 1 (0,5%) uznano za związany z CHT (małopłytkowość). Po wykluczeniu zgonu wynikającego z progresji choroby, częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu zmniejszyła się do 6,2% w grupie SERP+CHT i 7,7% w grupie CHT. Ponadto, po wykluczeniu zgonów wynikających z progresji choroby lub COVID-19, częstość występowania TEAE prowadzących do zgonu w badaniu zmniejszyła się do 5,4% i 6,6% w odpowiednich grupach.

Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą leczoną SERP+CHT a grupą przyjmującą CHT w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do przerwania leczenia i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu podczas drugiej analizy okresowej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu w drugiej analizie okresowej dla porównania SERP+CHT vs PLC+CHT [ASTRUM-005: Cheng 2022]

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	38 / 389 (9,8%)	18 / 196 (9,2%)	1,06 (0,62; 1,81) p=0,821	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,819

AE związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	23 / 389 (5,9%)	10 / 196 (5,1%)	1,16 (0,56; 2,39) p=0,689	0,01 (-0,03; 0,05) p=0,681
AE prowadzące do zgonu, n (%)	35 / 389 (9,0%)	22 / 196 (11,2%)	0,80 (0,48; 1,33) p=0,391	-0,02 (-0,07; 0,03) p=0,406
AE związane z leczeniem i prowadzące do zgonu, n (%)	5 / 389 (1,3%)	1 / 196 (0,5%)	2,52 (0,30; 21,42) p=0,397	0,01 (-0,01; 0,02) p=0,311
Po wykluczeniu zgonów wynikających z progresji choroby				
AE związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	24 / 389 (6,2%)	15 / 196 (7,7%)	0,81 (0,43; 1,50) p=0,497	-0,01 (-0,06; 0,03) p=0,511
Po wykluczeniu zgonów wynikających z progresji choroby i COVID-19				
AE związane z leczeniem i prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	21 / 389 (5,4%)	13 / 196 (6,6%)	0,81 (0,42; 1,59) p=0,547	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,559
AE o podłożu immunologicznym, n (%)	147 (37,8%)	38 (19,4%)	1,95 (1,43; 2,66) p=0,000	0,18 (0,11; 0,26) p=0,000
AE o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia, n (%)	40 (10,3%)	13 (6,6%)	1,55 (0,85; 2,83) p=0,153	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,121

* Obliczenia wykonane przez Wnioskodawcę.

Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym

Podczas drugiej analizy okresowej (data odcięcia danych: 13 czerwca 2022 roku) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 19,7 miesiąca, zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym (irAE) zgłoszono u 147 (37,8%) pacjentów w grupie SERP+CHT i 38 (19,4%) w grupie CHT, a większość tych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem niedoczynności tarczycy (11,8% vs 1,5%) i nadczynności tarczycy (9,3% vs 3,1%), wystąpiła u mniej niż 5% pacjentów w którejkolwiek z grup. Działania irAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia zgłaszano u 40 (10,3%) pacjentów w grupie SERP+CHT i u 13 (6,6%) w grupie CHT.

Odnotowano istotne statystycznie zwiększenie zakresu ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,95 (95% CI: 1,43; 2,66), p=0,000] w grupie pacjentów przyjmujących SERP+CHT w porównaniu do leczenia CHT. Nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu zaawansowania. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym podczas drugiej analizy okresowej dla porównania SERP+CHT vs PLC+CHT [ASTRUM-005: Cheng 2022]

Punkt końcowy	SERP+CHT (n=389)	PLC+CHT (n=196)	RR* (95% CI), wartość p	RD* (95% CI), wartość p
AE o podłożu immunologicznym, n (%)	147 (37,8%)	38 (19,4%)	1,95 (1,43; 2,66) p=0,000	0,18 (0,11; 0,26) p=0,000
AE o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia, n (%)	40 (10,3%)	13 (6,6%)	1,55 (0,85; 2,83) p=0,153	0,04 (-0,01; 0,08) p=0,121

Obliczenia wykonane przez Wnioskodawcę.

Porównanie pośrednie SERP+CHT vs ATEZO+CHT

Główną analizę stanowi porównanie profilu bezpieczeństwa SERP+CHT vs ATEZO+CHT dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji 12,3 miesiąca dla SERP+CHT vs 13,9 miesiąca dla ATEZO+CHT). Wnioskodawca przedstawił również dane dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia SERP+CHT (po 19,7 miesiącach obserwacji) oraz dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia ATEZO+CHT (po 22,9 miesiącach obserwacji).

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,20 (95% CI: 1,03; 1,40)] podczas leczenia SERP+CHT vs ATEZO+CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia dla mediany okresu obserwacji 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 22,9 miesiąca dla ATEZO+CHT, zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu porównanie pośrednie wykazało, że leczenie SERP+CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia ATEZO+CHT. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Porównanie pośrednie SERP+CHT vs ATEZO+CHT dla profilu bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	SERP+CHT vs PLC+CHT	ATEZO+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs ATEZO+CHT
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia	1,25 (1,08; 1,43) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,04 (0,98; 1,11) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,20 (1,03; 1,40)
	1,22 (1,06; 1,40) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,29 (1,09; 1,53) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	0,95 (0,76; 1,18)
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3. stopniu nasilenia	1,20 (0,92; 1,57) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,02 (0,86; 1,21) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,18 (0,86; 1,62)
	1,18 (0,91; 1,52) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,02 (0,86; 1,21) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 22,9 miesiąca	1,16 (0,85; 1,58)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1,23 (0,81; 1,86) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,22 (0,83; 1,80) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	1,01 (0,57; 1,78)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym	0,61 (0,50; 0,74) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,65 (1,22; 2,23) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,98 (0,68; 1,40)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,20 (0,53; 2,68) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	3,68 (1,53; 8,90) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,33 (0,10; 1,08)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	SERP+CHT vs PLC+CHT	ATEZO+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs ATEZO+CHT
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0,76 (0,44; 1,30) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,00 (0,21; 4,92) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	0,76 (0,14; 4,03)
	2,52 (0,30; 21,42) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,00 (0,21; 4,92) 1 RCT (IMPower-133; N=403) Mediana obserwacji: 13,9 miesiąca	2,52 (0,18; 35,80)

Porównanie pośrednie SERP+CHT vs DURW+CHT

Główną analizę stanowi porównanie profilu bezpieczeństwa SERP+CHT vs DURW+CHT dla podobnych okresów obserwacji (mediana obserwacji 12,3 miesiąca dla SERP+CHT vs 14,2 miesiąca dla DURW+CHT). Przedstawiono również dane dla drugiej analizy okresowej w przypadku leczenia DURW+CHT (po 25,1 miesiącach obserwacji).

Na podstawie wykonanego przez Wnioskodawcę porównania pośredniego wykazano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,21 (95% CI: 1,05; 1,39)] podczas leczenia SERP+CHT vs DURW+CHT dla okresu obserwacji około 1 roku. Ponadto, podczas leczenia SERP+CHT vs DURW+CHT wykazano większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,26 (95% CI: 1,09; 1,47)] oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym stopniu nasilenia, zarówno dla porównania okresu obserwacji 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 14,2 miesiąca dla DURW+CHT [RR=0,27 (95% CI: 0,12; 0,62)], jak i 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DURW+CHT [RR=0,26 (95% CI: 0,11; 0,59)] oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o ≥ 3 . stopniu nasilenia dla porównania mediany okresu obserwacji 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DURW+CHT [RR=0,12 (0,01; 0,98)].

Dla pozostałych punktów końcowych, tj. dla wszystkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zgonu oraz zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym porównanie pośrednie wykazało, że leczenie SERP+CHT nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia DURW+CHT. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Porównanie pośrednie SERP+CHT vs DURW+CHT dla profilu bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	SERP+CHT vs PLC+CHT	DURW+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs DURW+CHT
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia			
Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia	0,98 (0,95; 1,01) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,01 (0,98; 1,04) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,97 (0,93; 1,01)
	1,22 (1,06; 1,40) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,01 (0,98; 1,04) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	1,21 (1,05; 1,39)
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3. stopniu nasilenia	1,03 (0,95; 1,12) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,99 (0,86; 1,13) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,04 (0,89; 1,22)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	SERP+CHT vs PLC+CHT	DURW+CHT vs PLC+CHT	SERP+CHT vs DURW+CHT
	1,18 (0,91; 1,52) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,99 (0,87; 1,13) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	1,19 (0,89; 1,59)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,99 (0,79; 1,25) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	0,86 (0,67; 1,09) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	1,15 (0,82; 1,61)
	1,04 (0,83; 1,30) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	0,88 (0,69; 1,11) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	1,18 (0,85; 1,65)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,04 (0,58; 1,88) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 12,3 miesiąca (zakres: 0,2; 24,8)	1,00 (0,59; 1,70) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 14,2 miesiąca (IQR: 11,7; 17,0)	0,33 (0,10; 1,08)
	1,06 (0,62; 1,81) 1 RCT (ASTRUM-005; N=585) Mediana obserwacji: 19,7 miesiąca	1,08 (0,65; 1,82) 1 RCT (CASPIAN; N=537) Mediana obserwacji: 25,1 miesiąca (IQR: 22,3; 27,9)	0,98 (0,47; 2,05)

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Technika analityczna

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów (ang. cost-utility analysis, CUA).

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano stosowanie produktu leczniczego Hetronifly (serplulimab) w połączeniu z chemioterapią w fazie indukcji ze stosowaniem atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji), ze stosowaniem durwalumabu (w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji) i samej chemioterapii opartej na karboplatinie z etopozydem.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ze względu na brak zidentyfikowanych kosztów po stronie pacjenta uznano, że perspektywa NFZ jest równoważna perspektywie wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 20-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywotnim.

Model

W analizie ekonomicznej Wnioskodawca wykorzystał zaadaptowany do warunków polskich model typu PSM (ang. partitioned survival model), bazujący na krzywych przeżycia. W programie Microsoft Excel zaimplementowano standardowy dla onkologii trójstanowy model przeżycia uwzględniający: stan wolny od progresji (ang. progression-free, PF), stan po progresji (ang. progressed disease, PD) i zgon.

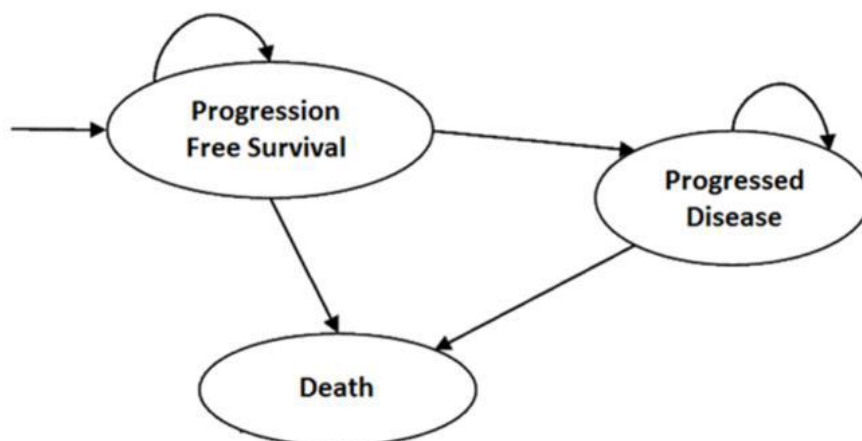
Rozkład pacjentów pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu został określony na podstawie oszacowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). PFS i OS były modelowane niezależnie. W dowolnym momencie czasowym oszacowane PFS określało odsetek pacjentów znajdujących się w stanie bez progresji choroby, z kolei wartość OS była wykorzystywana do określenia liczby zgonów. Różnica między OS a PFS służyła do wyznaczenia odsetka pacjentów znajdujących się w stanie z progresją choroby. Wartość PFS w żadnym momencie nie mogła być wyższa niż OS w tym samym punkcie czasowym.

Odsetek pacjentów pozostających na leczeniu został przez Wnioskodawcę modelowany oddzielnie na podstawie analizy danych typu *time-to-event*, obejmujących okres od rozpoczęcia do zakończenia leczenia.

W modelu przyjęto tygodniową długość cyklu, głównie z uwagi na podawanie leczenia w cyklach co 3 tygodnie oraz zastosowanie korekty połowy cyklu dla kosztów i QALY w każdym cyklu.

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca dokonał aktualizacji modelu ekonomicznego, w którym zaktualizowane zostały m.in. 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 również 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).

Strukturę modelu Wnioskodawcy przedstawiono na poniższej rycinie.



Rycina 1. Struktura modelu ekonomicznego Wnioskodawcy [źródło: AE Wnioskodawcy]

Ponadto w ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przedstawił analizę CMA w rocznym horyzoncie czasowym uwzględniającą także atezolizumab w formie podskórnej (założono stosowanie terapii bez przerw przez cały horyzont analizy).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z populacji ITT badania ASTRUM-005. Cechy populacji miały wpływ na koszty nabycia leku w przypadku leczenia dawkami, które zależne były od masy ciała lub średniej powierzchni ciała pacjenta. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym [źródło: AE Wnioskodawcy – ASTRUM-005]

Parametr	Wartość w modelu, średnia (SD)
Średni wiek	62 lata
Udział mężczyzn	82 %
Średnia masa ciała	68,40 (15,11) kg
Średni wzrost	167,27 cm
Średnia powierzchnia ciała	1,77 m ²

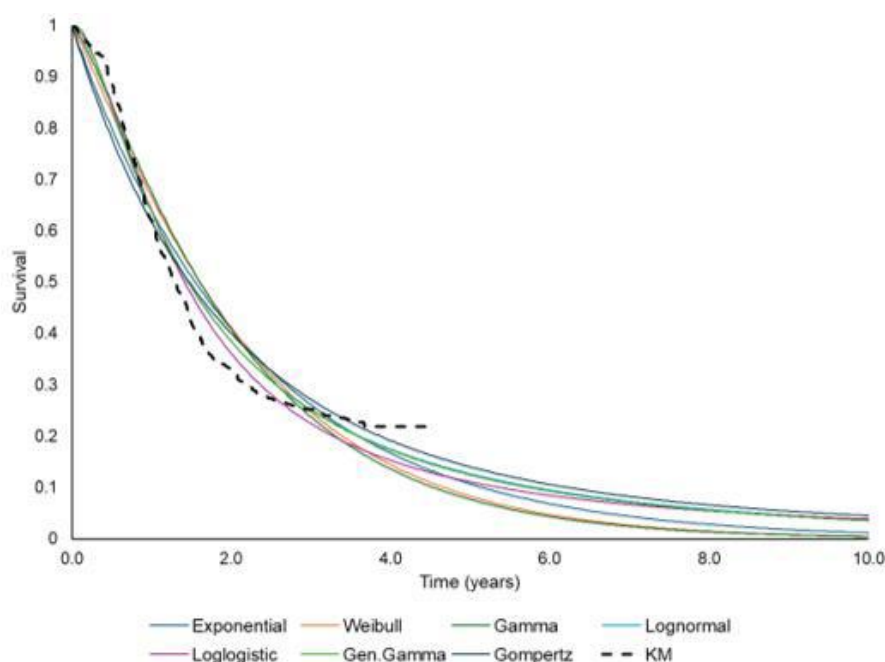
Wyniki typu „czas do zdarzenia” (ang. time-to-event) tj. PFS, OS oraz TTOT zostały ekstrapolowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania ASTRUM-005 dla ramion SERP+CHT (karboplatyna + etopozyd). Dla grup leczonych ATEZO i DURW ekstrapolacje PFS i OS zostały przeprowadzone na podstawie indywidualnych danych pacjentów z właściwych badań (odpowiednio IMpower133 i CASPIAN), a ekstrapolacje dotyczące TTOT zostały wygenerowane poprzez zastosowanie ilorazów hazardu (HR) uzyskanych z analizy MAIC, które naniesiono na dane dotyczące SERP.

Ekstrapolacje krzywych PFS, OS czy TTOT przeprowadzono na podstawie wcześniej przeprowadzonej walidacji. Na podstawie wyników badania ASTRUM-005 dla SERP i IMpower133 dla ATEZO oszacowano również prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS 2023 z tablic trwania życia.

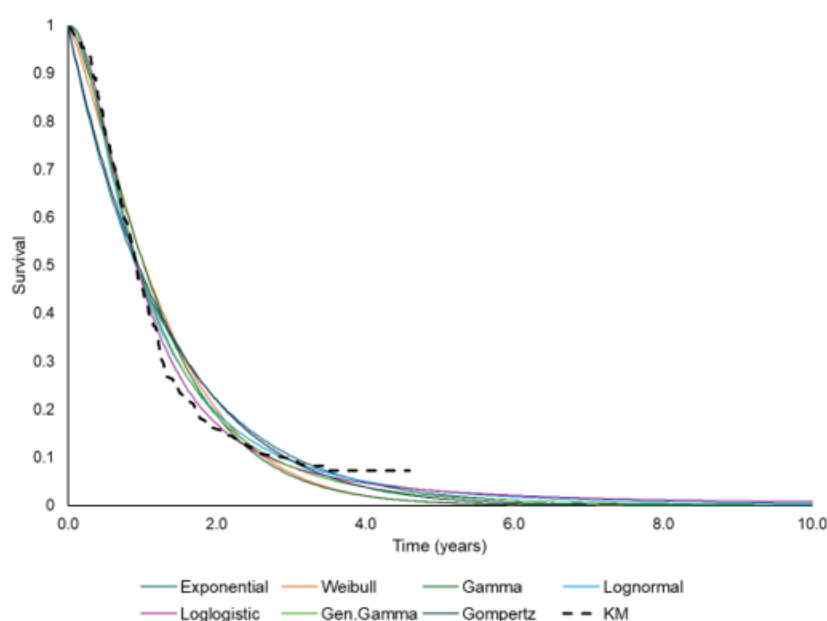
Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej wykorzystał dane wskazane w analizie MAIC oraz metaanalizie sieciowej (NMA). Ponadto Wnioskodawca zadeklarował, iż przedstawione szacunki przeprowadzono na podstawie indywidualnych danych pacjentów z poszczególnych badań w oparciu o raport NICE 2025.

Przeżycie całkowite (OS)

Poszczególne modele parametryczne dla OS w ramionach z SERP+CHT i PLC+CHT nałożone zostały na odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.



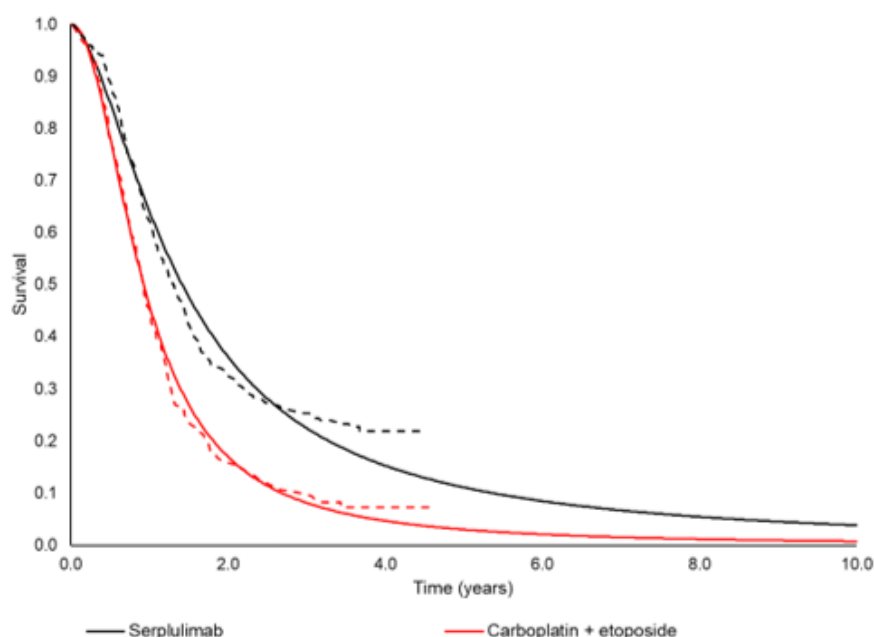
Rycina 2. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS z ramienia SERP+CTH [źródło: AE Wnioskodawcy]



Rycina 3. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS z ramienia PLC+CTH [źródło: AE Wnioskodawcy]

Na podstawie analizy statystycznej, jak i oceny wizualnej uznano, że model log-logistyczny najlepiej odwzorowuje dane z badania. Biorąc pod uwagę spójność pomiędzy dwoma ramionami leczenia oraz brak naruszenia założenia proporcjonalności hazardów, w modelu Wnioskodawcy zastosowano parametryczną ekstrapolację log-logistyczną dla obu leczonych grup.

Model log-logistyczny wybrany do ekstrapolacji przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu z SERP+CTH oraz w ramieniu z samą chemioterapią został przedstawiony na rycinie poniżej.

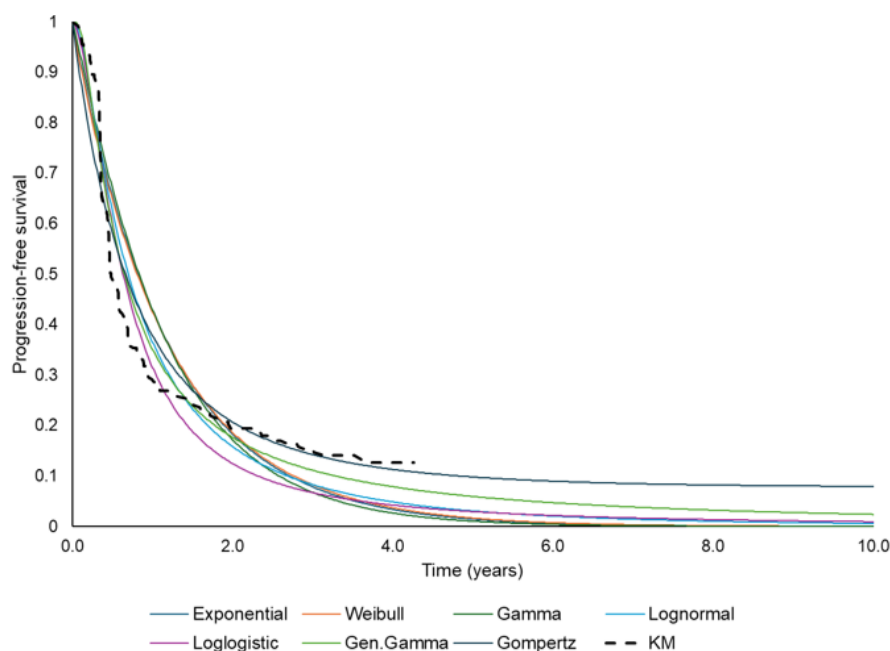


Rycina 4. Przebieg OS wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 z wynikiem dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych [źródło: AE Wnioskodawcy]

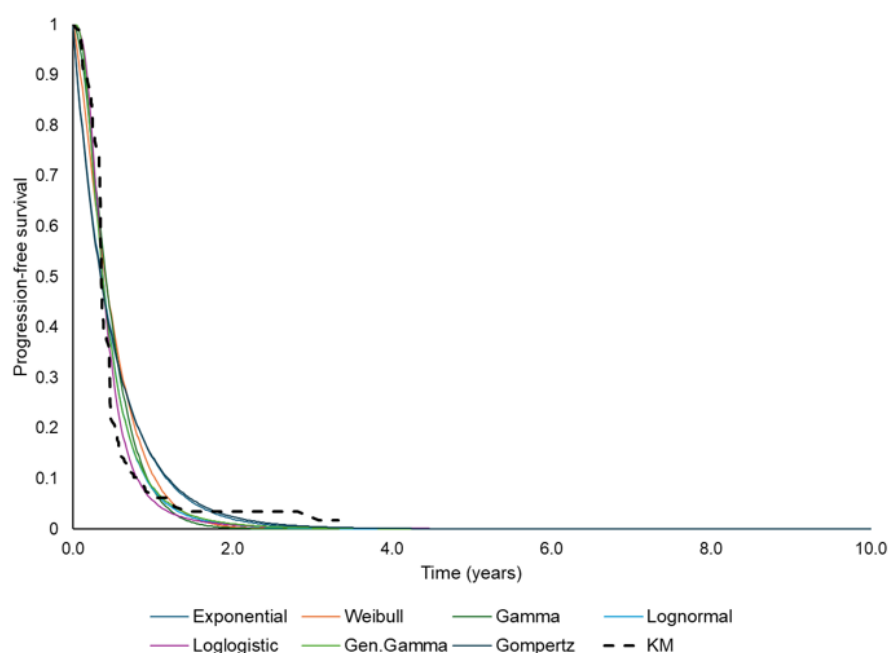
Na podstawie wyników dopasowania modeli parametrycznych, uwzględniając kryteria AIC i BIC, ustalono, że najlepiej dopasowanym rozkładem do przebiegu krzywej OS zarówno dla ramienia z atezolizumabem, jak i durwalumabem jest rozkład log-logistyczny. Niemniej jednak wybrana w modelu krzywa parametryczna z rozkładem log-logistycznym dla OS w ramieniu z durwalumabem przewiduje niższą śmiertelność niż w populacji ogólnej. W związku z tym dla ramienia z durwalumabem Wnioskodawca zdecydował się na drugi model parametryczny, który uzyskał najniższe wartości kryteriów AIC i BIC, tj. uogólniony model gamma.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Poszczególne modele parametryczne dla PFS w ramionach z SERP+CHT i PLC+CHT nałożone zostały na odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.

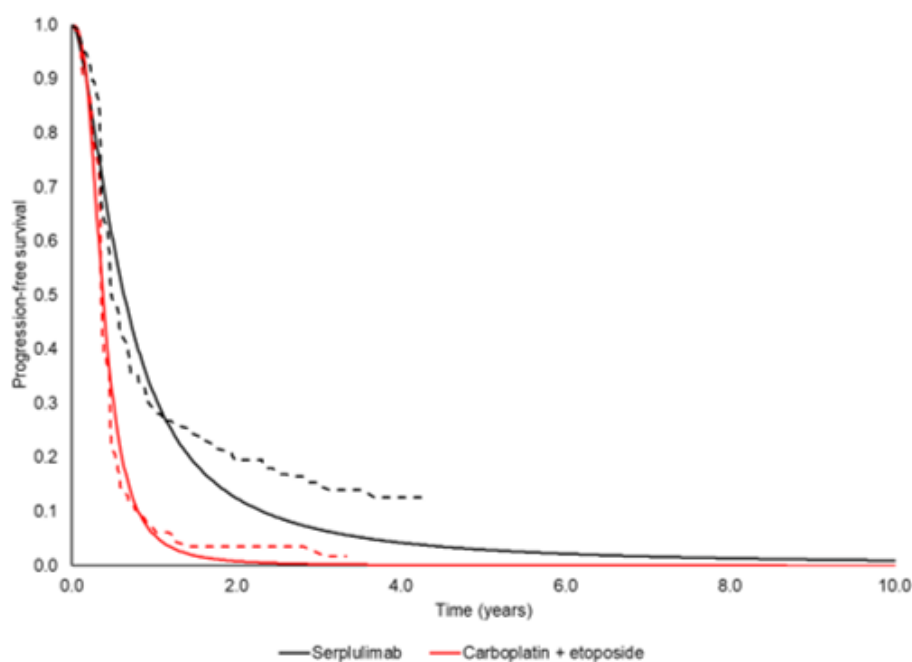


Rycina 5. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS z ramienia SERP+CTH [źródło: AE Wnioskodawcy]



Rycina 6. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych PFS z ramienia PLC+CTH [źródło: AE Wnioskodawcy]

Za najbardziej odpowiednie podejście Wnioskodawca uznał zastosowanie modelu log-logistycznego do parametrycznej ekstrapolacji PFS w obu ramionach modelu. Model log-logistyczny wybrany do ekstrapolacji PFS w ramieniu z SERP+CHT oraz w ramieniu chemioterapii z karboplatiną i etopozydem (grupa kontrolna) w analizie podstawowej przedstawiono na poniższej rycinie.

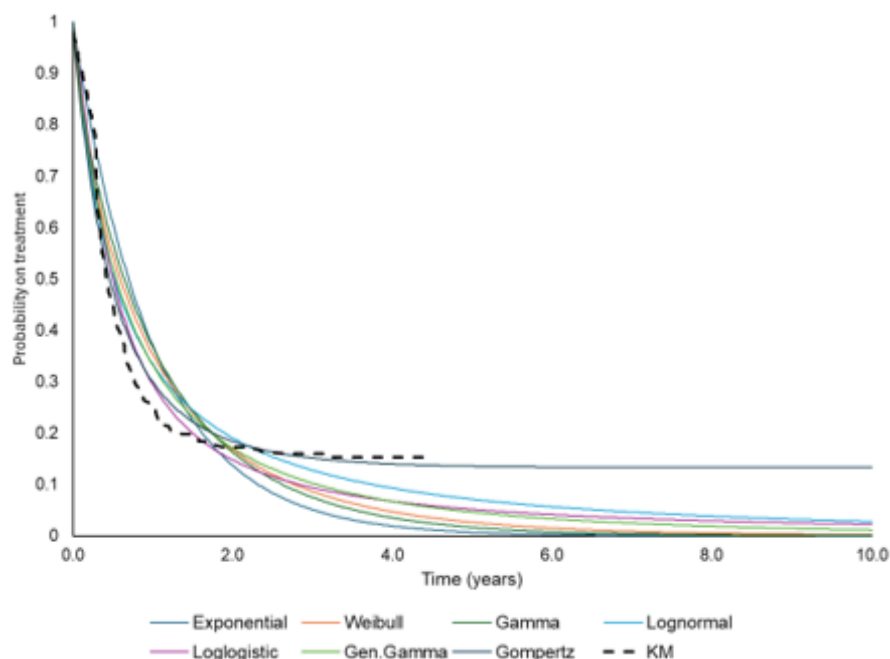


Rycina 7. Przebieg PFS wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 z wynikiem dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych [źródło: AE Wnioskodawcy]

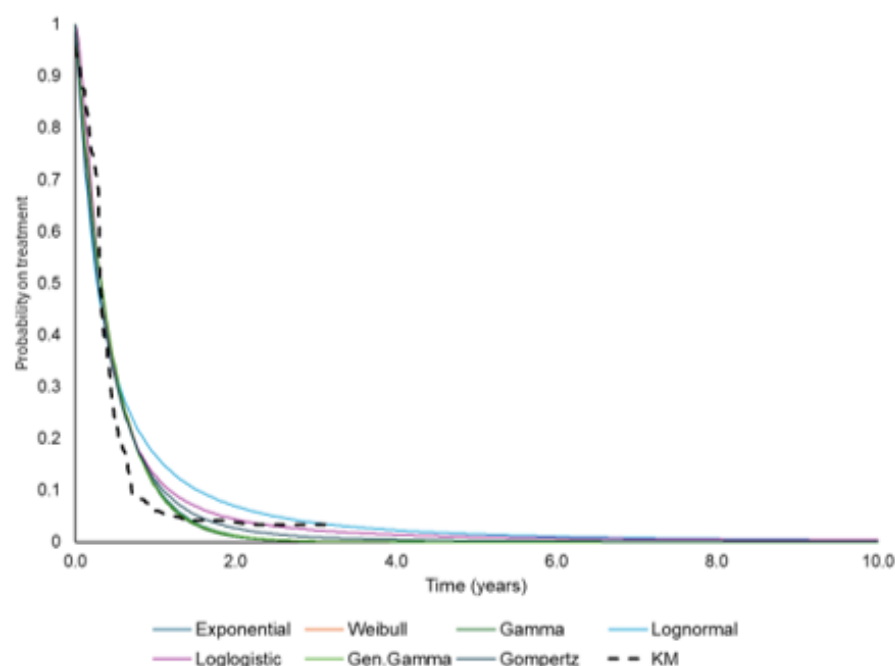
Biorąc pod uwagę wyniki dopasowania modeli parametrycznych na podstawie kryteriów AIC i BIC ustalono, że najlepiej dopasowanym rozkładem do przebiegu krzywej PFS dla ramienia zarówno z atezolizumabem jak i durwalumabem będzie rozkład log-logistyczny.

Czas do zakończenia leczenia (TTOT)

Poszczególne modele parametryczne dla TTOT w ramionach z SERP+CHT i PLC+CHT nałożono na odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera. Szczegóły przedstawiono na poniższych rycinach.

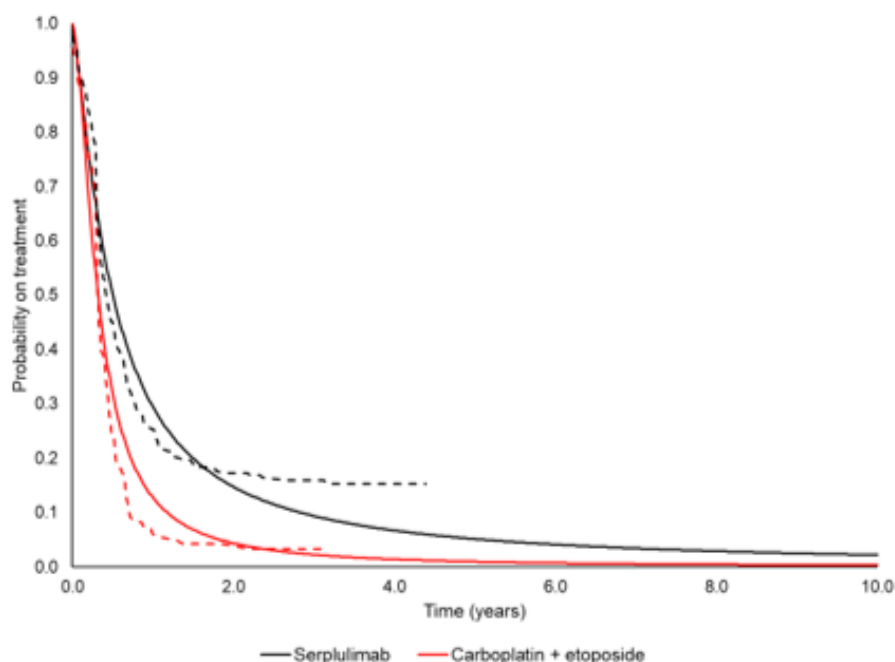


Rycina 8. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTOT z ramienia SERP+CHT
[źródło: AE Wnioskodawcy]



Rycina 9. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych TTOT z ramienia PLC+CHT [źródło: AE Wnioskodawcy]

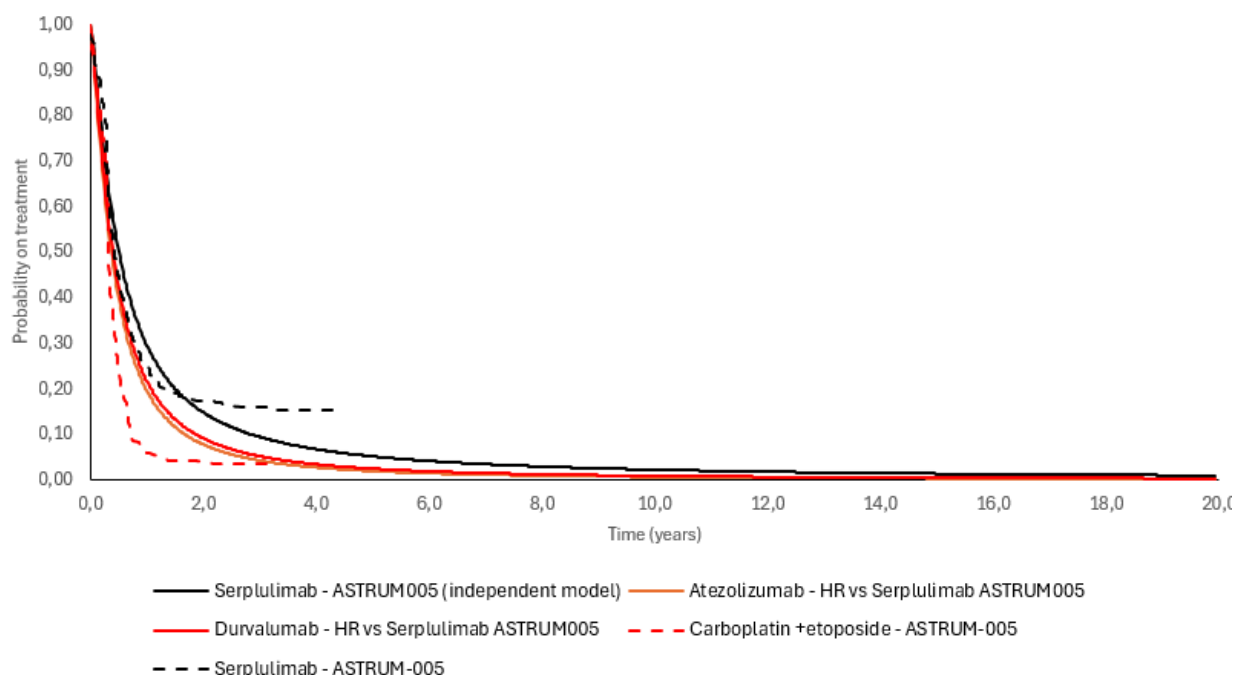
Model Gompertza uzyskał najlepsze dopasowanie statystyczne do danych z badania, jednak ocena wizualna wykazała, że generuje on mało prawdopodobną ekstrapolację długoterminową poza okres obserwacji w ramieniu z serplulimabem. W związku z tym Wnioskodawca za najbardziej odpowiedni model uznał model log-logistyczny, który uzyskał drugie najlepsze dopasowanie statystyczne. Model log-logistyczny wybrany do ekstrapolacji TTOT w ramieniu z SERP+CHT oraz w ramieniu z karboplatiną i etopozydem (grupa kontrolna) w analizie podstawowej modelu przedstawiono na rycinie poniżej.



Rycina 10. Przebieg TTOT wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 z wynikiem dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych [źródło: AE Wnioskodawcy]

Wybrana do analizy ekstrapolacja TTOT dla rozkładu log-logistycznego dla ramienia z SERP+CHT oraz odpowiadająca jej ekstrapolacja dla ramienia z atezolizumabem i durwalumabem, oparta na odwrotności HR dla OS, zostały przedstawione na poniższej rycinie.

Selected extrapolations - TTOT



Rycina 11. Przebieg TTOT wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 z wynikiem dopasowania modelu log-logistycznego dla grup leczonych [źródło: AE Wnioskodawcy]

Zdarzenia niepożądane

W analizie ekonomicznej uwzględnione zostały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, 3.-5. stopnia nasilenia lub ciężkie zdarzenia niepożądane, których częstość występowania była większa niż 2% w obu ramionach w badaniu ASTRUM-005 lub IMpower133. Dane z badania ASTRUM-005 posłużyły także do określenia profilu bezpieczeństwa dla DURW+CHT. W modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo wystąpienia AEs Wnioskodawca oszacował jako stosunek liczby zdarzeń niepożądanych do liczby pacjentotygodni narażenia na ryzyko. Tygodniowe częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Tygodniowa częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym Wnioskodawcy

Działanie niepożądane	SERP/DURW* + CHT (ASTRUM-005)	CHT (ASTRUM-005)	ATEZO+CHT (IMpower133)
Anemia	0,0045	0,0058	0,0061
Biegunka	0,0001	0,0000	0,0002
Zmęczenie	0,0001	0,0002	0,0001
Gorączka neutropeniczna	0,0003	0,0004	0,0000
Hiperglikemia	0,0004	0,0000	0,0004
Nadciśnienie	0,0003	0,0005	0,0003
Hipertriglicydemia	0,0009	0,0011	0,0009
Hipokalcemia	0,0002	0,0001	0,0002
Hipokaliemia	0,0006	0,0001	0,0006
Hiponatremia	0,0028	0,0039	0,0028
Reakcja związana z infuzją	0,0000	0,0000	0,0001
Leukopenia	0,0022	0,0036	0,0040
Zmniejszona liczba limfocytów	0,0015	0,0015	0,0015
Neutropenia	0,0056	0,0088	0,0090
Zmniejszona liczba neutrofilii	0,0108	0,0152	0,0147
Pancytopenia	0,0000	0,0000	0,0000
Zmniejszona liczba płytek krwi	0,0042	0,0070	0,0070
Zapalenie płuc	0,0004	0,0009	0,0011
Małopłytkowość	0,0016	0,0023	0,0026
Wymioty	0,0002	0,0004	0,0004
Zmniejszona liczba białych krwinek	0,0058	0,0085	0,0082

* dane dot. działań niepożądanych dla durwalumabu w modelu liczone były na podstawie częstości występowania AEs w ramieniu serplulimabu z badania ASTRUM-005.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty porównywanych interwencji,
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty terapii w kolejnych liniach leczenia,
- koszty profilaktycznego napromieniania czaszki (PCI),
- koszty leczenia AEs,
- koszty opieki terminalnej.

Koszt technologii wnioskowanej Wnioskodawca przyjął zgodnie z wnioskiem refundacyjnym i zaproponowanym RSS. Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Hetronifly wynosi [REDAKOWANE] ([REDAKOWANE]). W modelu ekonomicznym założono, że serplulimab będzie stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem przez cztery pierwsze cykle (12 tygodni), a następnie w monoterapii. Założona średnia intensywność dawki wynosi 92,07%, zgodnie z badaniem ASTRUM-005. W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący produkt leczniczy Hetronifly będą go stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTOT z badania ASTRUM-005.

Koszt za mg karboplatyny i etopozydu oszacowano na podstawie danych refundacyjnych tj. danych o refundacji leków za okres styczeń 2018 r. – lipiec 2025 r., ponieważ zdaniem Wnioskodawcy dane te odpowiadają cenom efektywnym leku (mogą zawierać RSS) (DGL 2025). Wartość średniej powierzchni ciała, niezbędną do oszacowania potrzebnych dawek podania leków, uwzględniono w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z badania ASTRUM-005. W modelu ekonomicznym założono średnią intensywność dawek karboplatyny i etopozydu na poziomie odpowiednio 85,77% i 87,65%, zgodnie z badaniem ASTRUM-005.

Średni koszt za mg atezolizumabu oraz durwalumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za 2024 rok oraz danych refundacyjnych DGL za okres styczeń 2018 r. – lipiec 2025 r. Do oszacowania liczby rozliczonych mg atezolizumabu oraz durwalumabu wykorzystano dane z dwóch programów lekowych, w których są one refundowane.

Dla wszystkich substancji czynnych wchodzących w skład analizowanych schematów leczenia, wymagających infuzji dożylniej, Wnioskodawca założył podanie leków w warunkach hospitalizacji jednodniowej.

Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczono w każdym dniu podawania leków w cyklu, tj.:

- przez 3 dni w trakcie otrzymywania chemioterapii w postaci etopozydu i karboplatyny (zarówno podawane z serplulimabem, atezolizumabem i durwalumabem, jak i w postaci samej chemioterapii),
- przez 1 dzień w cyklu podczas leczenia monoterapią serplulimabem, atezolizumabem czy durwalumabem w fazie podtrzymującej (bez skojarzenia z chemioterapią).

Na podstawie harmonogramu monitorowania w zapisie programu lekowego B.6. Wnioskodawca ocenił, że wizyty kontrolne w przypadku leczenia skojarzonego serplulimabem z chemioterapią będą odbywały się przed każdym cyklem leczenia (21 dni), z kolei w fazie leczenia podtrzymującego serplulimabem w monoterapii wizyty będą odbywały się co 6 tygodni, czyli co 2 cykle. Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie leczenia chemioterapią odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Biorąc pod uwagę fakt, iż leczenie etopozydem i karboplatiną będzie odbywać się przez maksymalnie cztery 3-tygodniowe cykle leczenia (21 dni), w modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że monitorowanie to odbywać się będzie średnio raz na miesiąc (52/12 tygodni). Po zakończeniu leczenia immunoterapią lub chemioterapią, przy braku stosowania aktywnego leczenia, przyjęto założenie o monitorowaniu stanu pacjenta w ramach wizyt specjalistycznych. Założono, że wizyty będą odbywały się co 3 miesiące (52/12*3 tygodnie). Koszt wizyty specjalistycznej oszacowano na podstawie wyceny świadczenia W11 – Świadczenie specjalistyczne 1-go typu.

W modelu uwzględniono koszt kolejnej linii leczenia, który jest liczony u wszystkich pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby lub którzy przerwali leczenie w I linii. Koszty leczenia w stanie po pierwszej progresji obejmowały koszty zastosowania chemioterapii. O rodzaju terapii Wnioskodawca zdecydował, biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego B.6., wytyczne kliniczne PTOK z 2022 roku, dane kliniczne z badania ASTRUM-005 oraz analizy ekonomiczne atezolizumabu i durwalumabu w leczeniu DRP, oceniane przez AOTMiT (Obwieszczenie MZ, PTOK 2022, APD 2024, ASTRUM-005, AE Imfinzi 2021, AE Tecentriq 2019).

Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii Wnioskodawca oszacował na podstawie ostatnich dostępnych danych refundacyjnych, tj. danych o refundacji leków za okres styczeń 2018 r. – lipiec 2025 r. oraz danych z przetargów w przypadku kosztu topotekanu i winkrystyny, które nie były uwzględnione w ostatnich raportach refundacyjnych (DGL 2025, Przetargi).

W badaniu ASTRUM-005 172 (44,2%) i 85 (43,4%) pacjentów odpowiednio w ramieniu serplulimabu z chemioterapią i samej chemioterapii otrzymało terapie kolejnych linii (data odcięcia danych: 22.10.2021). Udziały wybranych schematów chemioterapii przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%. Dla komparatorów w postaci atezolizumabu i durwalumabu skojarzonych z chemioterapią w fazie indukcji założono, że struktura kolejnej linii leczenia będzie tożsama ze strukturą po leczeniu serplulimabem skojarzonym z chemioterapią (wg ASTRUM-005). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Chemioterapia stosowana w kolejnych liniach leczenia [źródło: ASTRUM-005]

Terapie	SERP+CTH	CTH
Terapie aktywne stosowane po progresji lub przerwaniu leczenia	44,2%	43,4%
Udział terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia		
Etopozyd + Karboplatyna	81,7%	83,6%
Topotekan	14,3%	16,4%
CAV*	4,0%	0,0%

* CAV - cyklofosfamid, dokсорubicyna i winkrystyna

W modelu Wnioskodawcy założono, że profilaktyczne napromienianie czaszki będzie stosowane co 3 tygodnie, przez maksymalnie 5 cykli leczenia, zgodnie z raportem NICE dla atezolizumabu (NICE 2020/TA638). Koszt PCI przyjęto w oparciu o raport „Rak płuca w Polsce – perspektywa społeczna i medyczna 2016” (Dylewska 2016), za analizami ekonomicznymi dla atezolizumabu i durwalumabu w leczeniu DRP, ocenianymi przez AOTMiT (AE Imfinzi 2021, AE Tecentriq 2019). Zgodnie z tym raportem w ramach umów zawartych przez świadczeniodawców z NFZ w zakresie radioterapii w 2015 roku, w Polsce sprawozdano i rozliczono świadczenia dla 11 870 pacjentów z nowotworem płuca, o łącznej wartości 123,3 mln PLN. Średni koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł 10 387,12 PLN. Po skorygowaniu tej kwoty o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2016–2024, ostateczny koszt radioterapii oszacowano na 15 705,26 PLN.

W analizie ekonomicznej założono uwzględnienie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, 3.-5. stopnia nasilenia lub ciężkich zdarzeń niepożądanych, których częstość występowania była większa niż 2% w obu ramionach w badaniu ASTRUM-005 lub IMpower133. Koszty AEs w modelu naliczane były wówczas, gdy pacjenci byli w trakcie leczenia.

Koszty opieki w fazie terminalnej w modelu Wnioskodawcy naliczono jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta. Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2023 roku (Hospicjum 2023). Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz wyceny punktowej na podstawie informatora o zawartych umowach NFZ.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu ekonomicznym Wnioskodawcy zostały zaimplementowane użyteczności dla stanu zdrowia przed progresją oraz stanu po progresji. W scenariuszu podstawowym użyteczności pochodziły z wyniku mapowania rezultatów kwestionariusza EQ-5D-5L, uzyskanych z badania ASTRUM-005, do wyniku według kwestionariusza EQ-5D-3L, przy użyciu funkcji mapowania opracowanej przez Decision Support Unit (DSU) (Hernández-Alava 2017), wykorzystując zbiór danych „Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions (EEPRU)” (Hernández-Alava 2023).

Wartości użyteczność według statusu progresji choroby zostały oszacowane wśród pacjentów znajdujących się w stanach „przed progresją” oraz „po progresji”, z zastosowaniem modelu liniowego z efektami mieszanymi, w którym zmiennymi były: wartość indeksu EQ-5D na początku badania oraz status progresji. Podejście to zostało przyjęte w scenariuszu podstawowym. Oszacowane użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji wg dwóch podejść testowanych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Oszacowane użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji

Stan zdrowia	Wartość użyteczności (95% CI)
Wg statusu progresji choroby (scenariusz podstawowy)	
Przed progresją	
Po progresji	
Wg statusu progresji choroby i statusu leczenia (analiza wrażliwości)	
W trakcie leczenia (on-treatment)	
Przed progresją	
Po progresji	
Po zakończeniu leczenia (off-treatment)	
Przed progresją	
Po progresji	

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego Wnioskodawcy poszukiwano wartości użyteczności dla wnioskowanej populacji docelowej, dla stanów zdrowia przed i po progresji, aby móc je zaimplementować w modelu. W ramach przeglądu odnaleziono 1 publikację, w której odnotowano wyniki użyteczności dla poszukiwanych stanów w analizowanej populacji chorych. Wartości użyteczności odnotowane w publikacji Yang 2019 są podobne do tych uwzględnionych w scenariuszu podstawowym analizy, na podstawie badania ASTRUM-005. Użyteczności zaczerpnięte z publikacji Yang 2019 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Odnaleziony w wyniku przeglądu systematycznego zestaw użyteczności

Publikacja	Przed progresją	Po progresji
Yang 2019	0,84*	0,78**

* dotyczy populacji w rozległym stadium DRP;

** na podstawie publikacji przyjęto średnią zmianę użyteczności po progresji tj. -0,06 ze wskazanych w okresie od 0-3, 3-6 i powyżej 6 miesięcy.

Model ekonomiczny uwzględnia również zmniejszenie użyteczności spowodowane występowaniem zdarzeń niepożądanych. Autorzy modelu przyjęli za raportem NICE dla atezolizumabu (NICE 2020/TA638) dekrementy użyteczności specyficzne dla wystąpienia uwzględnianych w analizie zdarzeń niepożądanych, wyznaczone na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w ramach wspomnianego opracowania. Za autorami modelu ekonomicznego, a tym samym za autorami raportu NICE dla atezolizumabu (NICE 2020/TA638).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej CUA

Parametr	SERP+CHT	ATEZO+CHT	DURW+CHT	CHT
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Bez RSS				
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>		<u>355 013</u>	<u>354 298</u>	<u>389 522</u>
Z RSS				
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
<u>ICUR [PLN/QALY]</u>				

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Hetronifly w miejsce wybranych komparatorów [redacted]. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS dla porównania SERP+CTH vs ATEZO+CTH wyniósł [redacted], dla porównania SERP+CTH vs DURW+CTH [redacted], a dla porównania SERP+CTH vs CTH [redacted]. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Oszacowany ICUR w wariancie bez RSS dla porównania SERP+CTH vs ATEZO+CTH wyniósł 355 013 PLN/QALY, dla porównania SERP+CTH vs DURW+CTH 354 298 PLN/QALY, a dla porównania SERP+CTH vs CTH 389 522 PLN/QALY.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej CMA

Parametr	SERP+CHT	ATEZO (dożylnie) + CHT	ATEZO (podskórnie) + CHT	DURW+CHT
Efekt [QALY]				
Bez RSS				
Koszt całkowity [PLN]				
CER [PLN/QALY]				
Koszty inkrementalne [PLN]*		239 095	248 068	186 014
Z RSS				
Koszt całkowity [PLN]				
CER [PLN/QALY]				
Koszty inkrementalne [PLN]*				

*Oszacowania Agencji

Zgodnie z wynikami CMA Wnioskodawcy całkowity oszacowany koszt związany ze stosowaniem SERP+CHT w wariantcie z uwzględnieniem RSS wynosi [redacted] odpowiednio dla porównania z ATEZO (dożylnie) + CHT, ATEZO (podskórnie) + CHT i DURW+CHT.

Całkowity oszacowany koszt związany ze stosowaniem SERP+CHT w wariantcie bez uwzględnieniem RSS wynosi [redacted] i jest wyższy o 239 095 PLN, 248 068 PLN i 186 014 PLN odpowiednio dla porównania z ATEZO (dożylnie) + CHT, ATEZO (podskórnie) + CHT i DURW+CHT.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progowej⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [redacted]

Wnioskodawca wskazuje, iż mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznał, że najbardziej adekwatnymi komparatorami dla ocenianej interwencji będą atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz sama chemioterapia. Tym samym zdaniem Wnioskodawcy nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W opinii analityków Agencji chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie nie stanowi komparatora dla pacjentów z populacji docelowej, w związku z czym **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawiono wyniki analizy CMA z uwzględnieniem współczynników uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Na ich podstawie analitycy Agencji określili CZN wnioskowanej interwencji zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wyniki przedstawiono w rozdz. 5.3.2. „Obliczenia własne Agencji” niniejszej AWA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR miało uwzględnienie „wastage” oraz dyskontowanie i źródło HR dla TTOT. Wyniki dla większości scenariuszy analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

⁸ 217 641 PLN/QALY

Tabela 30. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	Koszty całkowite [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana
	Interwencja	Komparator	Różnica	Interwencja	Komparator	Różnica		
ATEZO+CHT z RSS (bez RSS)								
Podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS								
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS								
Uwzględnienie „wastage”								
DURW+CHT z RSS (bez RSS)								
Podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS								
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS								
Uwzględnienie „wastage”								
CHT z RSS (bez RSS)								
Podstawowy								
Stopa dyskontowa 0%								
Źródło HR dla TTOT: NMA; OS								
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS								
Uwzględnienie „wastage”								

Wnioskodawca wykonał również analizę probabilistyczną dla 1 000 powtórzeń. Górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów zostały obliczone z wykorzystaniem danych o rodzaju przypisanego rozkładu lub, jeśli nie oznaczono takowego, przedziały wartości parametru mieściły się w zakresie $\pm 10\%$ wartości średniej.

Oszacowany w ramach analizy probabilistycznej Wnioskodawcy ICUR w wariancie z RSS dla porównania z ATEZO wyniósł (bez RSS), a dla porównania z DURW (bez RSS). Szczegóły zaprezentowano na poniższych rycinach.



Rycina 12. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z ATEZO w wariancie z RSS



Rycina 13. Wyniki analizy probabilistycznej dla porównania z DURW w wariancie z RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Interwencję określono zgodnie z ChPL Hetronifly i treścią uzgodnionego programu lekowego.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. Przyjęta perspektywa została uznana za równoważną perspektywie wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 5.3.1. „Ocena analizy ekonomicznej”.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Uwzględniona przez Wnioskodawcę technika analityczna oraz przyjęty horyzont czasowy są poprawne. W ramach wyboru komparatora zastrzeżenia Agencji wzbudza brak uwzględnienia ATEZO w formie do podania podskórnego. Należy mieć na uwadze uwagi Agencji dotyczące wyboru chemioterapii opartej na karbopłatinie i etopozydzie jako komparatora przedstawione w rozdz. 3.3 niniejszej AWA. Przeprowadzoną walidację modelu należy uznać za prawidłową.

W ramach odpowiedzi na uwagę Agencji zawartą w piśmie ws. wym. min. dot. zachodzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, Wnioskodawca przeprowadził wyniki porównania kosztów leczenia terapii serplulimabem, atezolizumabem i durwalumabem przy założeniu jednakowej skuteczności. Interpretując wyniki CMA należy mieć na uwadze, iż w ramach AKL Wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów wskazujących na równorzędność terapeutyczną porównywanych terapii.

Dane kliniczne

Przedstawione w ramach AKL Wnioskodawcy porównanie pośrednie dla SERP+CHT vs ATEZO+CHT oraz SERP+CHT vs DURW+CHT przeprowadzono metodą Buchera. Natomiast w ramach AE wyniki dotyczące TTOT zostały wygenerowane poprzez zastosowanie ilorazów hazardu uzyskanych z analizy MAIC (nie przedłożonej w ramach AKL), które naniesiono na dane dotyczące serplulimabu, a długoterminowe wyniki typu „czas do zdarzenia”: PFS, OS, zostały ekstrapolowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania ASTRUM-005 dla ramion serplulimabu oraz placebo (karboplatyna + etopozyd). Dla ramion z atezolizumabem i durwalumabem ekstrapolacje PFS i OS zostały przeprowadzone na podstawie indywidualnych danych pacjentów z ich poszczególnych badań (odpowiednio IMpower133 i CASPIAN). Tym samym przeprowadzona analiza nie opiera się na wynikach AKL Wnioskodawcy.

Populacja wejściowa

Charakterystykę populacji wejściowej do modelu określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z populacji ITT badania ASTRUM-005. W ograniczeniach analizy klinicznej zaznaczono, że dominująca liczba włączonych do badania pacjentów była pochodzenia azjatyckiego 67,4% w ramieniu interwencji i 70,9% w grupie kontrolnej, w badaniu wzięło udział 7 uczestników z ośrodków badawczych w UE (na terenie Polski), co stanowi o ryzyku braku reprezentatywności dla populacji polskiej. Na podstawie charakterystyki wyjściowej badania ASTRUM-005 przyjęto średnią masę ciała na poziomie 68,40 kg. W modelu Wnioskodawcy istnieje możliwość

przyjęcia masy ciała dla populacji „non-Asian” [REDACTED]. Jest to istotna różnica ze względu na fakt, iż przyjmowana dawka SERP zależy od masy ciała pacjenta (dla uwzględnionych komparatorów ATEZO i DURWA stosowana jest stała dawka, niezależna od masy ciała pacjenta). W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono dane wejściowe dla populacji „non-Asian” (w zakresie charakterystyki wyjściowej, danych klinicznych, użyteczności stanów zdrowia i bezpieczeństwa).

Koszty kolejnych linii leczenia

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego leczenie „jest prowadzone do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia”. W badaniu ASTRUM-005 pacjenci po progresji choroby mogli stosować serplulimab, jeżeli istniała potencjalna korzyść z leczenia. Zgodnie z „Supporting Information” do pracy Cheng 2025, serplulimab stosowano po pierwotnej progresji u 107 (27,5%) pacjentów z ramienia interwencji. Ogółem immunoterapię w kolejnej linii leczenia w porównywanych ramionach stosowano u 31,6% z ramienia interwencji oraz 10,2% pacjentów z ramienia komparatora.

W analizie ekonomicznej koszty szacowano przy założeniu, iż SERP jest stosowany do pierwszej progresji choroby (co jest zgodne z zapisami uzgodnionego programu lekowego), tj. nie uwzględniono kosztów SERP w II linii leczenia. Wnioskodawca w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej nie wykonał analizy bez uwzględnienia wyników zdrowotnych dla pacjentów stosujących SERP po progresji choroby w ramach II linii leczenia, przez co istnieje ryzyko przeszacowania wyników zdrowotnych modelowanych w ramach analizy.

Jak wskazano w AKL odnotowano odmienne odsetki pacjentów stosujących immunoterapię w kolejnej linii leczenia w ramach porównywanych grup między badaniami: w badaniu ASTRUM-005 immunoterapię w kolejnej linii leczenia zastosowano odpowiednio u 31,6% i 10,2% pacjentów; w badaniu IMpower133 było to odpowiednio 3,0% i 7,4%; a w badaniu CASPIAN było to odpowiednio 2,2% i 6,7%. Należy mieć także na uwadze, iż w Polsce immunoterapia DRP w II linii leczenia nie jest finansowana.

Pozostałe uwagi

Wnioskodawca w ramach scenariusza podstawowego zaimplementował użyteczności stanów zdrowia pochodzące z wyniku mapowania rezultatów kwestionariusza EQ-5D-5L, uzyskanych z badania ASTRUM-005, do wyniku według kwestionariusza EQ-5D-3L, przy użyciu funkcji mapowania opracowanej przez Decision Support Unit (DSU) (Hernández-Alava 2017), wykorzystując zbiór danych „Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions (EEPRU)” (Hernández-Alava 2023). W ramach powyższego procesu nie podjęto próby uwzględnienia danych dotyczących populacji polskich pacjentów.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji uwzględniono odmienne wartości dotyczące danych wejściowych do modelu w zakresie charakterystyki pacjentów oraz dane kosztowe dla przyjętych komparatorów. Pozostałe parametry w modelu nie uległy zmianie. Wyniki przedstawiono dla wariantu z uwzględnieniem RSS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Opis scenariuszy analizy Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
Uwzględnienie cen z RSS	7,92 PLN/mg (ATEZO) 10,51 PLN/mg (DURW)	[REDACTED]	[REDACTED]
Uwzględnienie populacji nie-azjatyckiej	68,4 kg	[REDACTED]	Przedstawienie wyników uwzględniających zmianę przyjętych w modelu wartości dla populacji azjatyckiej na wartości dla populacji nie-azjatyckiej dla średniej masy ciała (CMA i CUA) oraz danych klinicznych, użyteczności stanów zdrowia i bezpieczeństwa (CUA).

Tabela 33. Wyniki scenariuszowej analizy – wyniki farmakoekonomiczne oraz ceny progowe (oszacowania Agencji) – CUA

Scenariusz analizy	ΔKoszt [PLN]	ΔQALY	ICUR [PLN/QALY]	Progowa CZN [PLN/opak.]
				Opak. 1.
Analiza podstawowa				
Uwzględnienie cen z RSS				
Populacja nie-azjatycka ATEZO+CHT (z RSS)				
Analiza podstawowa				
Populacji nie-azjatyckiej				
Populacja nie-azjatycka DURW+CHT (z RSS)				
Analiza podstawowa				
Populacji nie-azjatyckiej				

Tabela 34. Wyniki scenariuszowej analizy – wyniki farmakoekonomiczne (oszacowania Agencji) – CMA (z RSS)

Parametr	SERP+CHT	ATEZO (dożylnie) + CHT	ATEZO (podskórnio) + CHT	DURW+CHT
1. Analiza podstawowa				
Efekt [QALY]				
Koszt całkowity [PLN]				
CER [PLN/QALY]				
Koszty inkrementalne [PLN]				
2. Uwzględnienie cen z RSS				
Efekt [QALY]				
Koszt całkowity [PLN]				
CER [PLN/QALY]				
Koszty inkrementalne [PLN]				
3. Populacja nie-azjatycka				
Efekt [QALY]				
Koszt całkowity [PLN]				
CER [PLN/QALY]				
Koszty inkrementalne [PLN]				

* najkorzystniejszy współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania

Na podstawie powyższych wyników CMA oszacowano ceny zbytu netto (CZN) zgodnie z zapisami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania: dla analizy podstawowej CZN wynosi ; dla analizy z uwzględnieniem cen z RSS wynosi dla analizy z przyjęciem masy ciała populacji nie-azjatyckiej wynosi

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Wyników z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) nie przedstawiano, gdyż ze względu na brak dopłat świadczeniobiorców, wynikający z wnioskowanej kategorii refundacyjnej (w ramach programu lekowego), byłyby one jednakowe z wynikami z perspektywy NFZ.

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy, obejmujący lata 2026-2027.

Struktura modelu

Wnioskodawca przedstawił model wykonany w programie Microsoft Excel, umożliwiający przeprowadzenie obliczeń dla scenariusza istniejącego (brak refundacji serplulimabu we wnioskowanym wskazaniu) oraz nowego (refundacja serplulimabu począwszy od 2026 r.), w prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym wariancie liczebności populacji, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS. Model umożliwia także przeprowadzenie obliczeń w wariancie przewidzianym w ramach analizy wrażliwości.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Liczebność populacji pacjentów z nowo rozpoznany rakiem płuca przyjęto w analizie zgodnie z trendem liniowym wyznaczonym z danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dotyczących zachorowalności na raka płuca w latach 2000-2022. Odsetek pacjentów, u których występuje drobnokomórkowy rak płuca (DRP), przyjęto na podstawie opracowania obejmującego dane KRN za lata 2014-2016. Odsetek pacjentów z DRP w stadium choroby rozległej wg klasyfikacji VASLG lub w IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji TNM przyjęto w analizie zgodnie z podanym w EPAR Hetronifly występowaniem stadium rozległego wg klasyfikacji VASLG lub TNM w momencie rozpoznania DRP.

Szczegóły oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Etapy szacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populacje pacjentów	I rok	II rok
Pacjenci z nowo rozpoznany rakiem płuca	22 125	22 174
- w tym: pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) [17%]	3 761	3 770
- w tym: pacjenci z DRP w stadium choroby rozległej wg VASLG lub w IV stopniu zaawansowania wg TNM [70%]	2 633	2 639

Liczebność populacji docelowej

Danymi wejściowymi dla oszacowań liczebności populacji docelowej były dane NFZ za lata 2021-2024 (do października 2024 r. włącznie – wartość dla roku 2024 oszacowano w oparciu o dane z okresu styczeń-październik 2024 r.), dotyczące liczby pacjentów z DRP leczonych w programie lekowym (PL) B.6 oraz ankieta przeprowadzona wśród 5 ekspertów klinicznych, [REDAKCYJNA]

Szczegóły przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Etapy szacowania liczebności populacji docelowej w AWB wnioskodawcy dla poszczególnych scenariuszy

Rok	Liczba pacjentów z DRP leczonych w ramach programu lekowego B.6				
Dane historyczne (źródło: dane NFZ)					
2021					
2022					
2023					
2024					
Prognoza (źródło: opinia 5 ekspertów klinicznych)					
	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Ekspert 5
Oszacowania wykonane w ramach AWB wnioskodawcy					
Przyjęte dla opinii eksperckich wartości dla roku 2027					
Mediana przyjętych wartości					
Średnia przyjętych wartości					
Przyjęta w analizie liczebność populacji docelowej					
Rok	Scenariusz minimalny		Scenariusz prawdopodobny		Scenariusz maksymalny
2025					
2026*					
2027*					

^ wartość oszacowana na podstawie danych z okresu styczeń-październik 2024 r.

wartości przyjęte jako liczebność populacji docelowej w 2027 r. w poszczególnych scenariuszach analizy

* lata uwzględnione w analizie

Udziały w rynku

W analizie obok technologii wnioskowanej uwzględniono leczenie za pomocą:

- atezolizumabu w postaci dożylniej (atezolizumab i.v.) w skojarzeniu z chemioterapią,
- atezolizumabu w postaci podskórnej (atezolizumab s.c.) w skojarzeniu z chemioterapią,
- durwalumabu w skojarzeniu z chemioterapią.

Udziały leków uwzględnionych w analizie wyznaczono na podstawie:

- danych NFZ za lata 2021-2024, dotyczących stosowania atezolizumabu i durwalumabu w ramach PL B.6 w leczeniu pacjentów z DRP,
- ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych, dotyczącej prognozowanych udziałów leków stosowanych w PL B.6 u pacjentów z DRP w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym w latach 2025-2027 (uwzględniono także postać podskórną atezolizumabu, refundowaną w omawianym wskazaniu od 01.01.2025 r.).

Do modelowania wykorzystano prognozy eksperckie dla lat 2026-2027. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Udziały leków uwzględnionych w AWB wnioskodawcy wg danych NFZ oraz prognoz eksperckich dla scenariusza istniejącego i nowego

Rok	Atezolizumab i.v.	Durwalumab	Atezolizumab s.c.	Serplulimab
Udziały historyczne (źródło: dane NFZ)				
2021				
2022				

Rok	Atezolizumab i.v.	Durwalumab	Atezolizumab s.c.	Serplulimab
2023				
2024				
Prognozowane udziały – <u>scenariusz istniejący</u> (źródło: średnia z 5 opinii eksperckich)				
2025				
2026*				
2027*				
Prognozowane udziały – <u>scenariusz nowy</u> (źródło: średnia z 5 opinii eksperckich)				
2025				
2026*				
2027*				

* lata uwzględnione w analizie

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków oraz koszty podania leków i monitorowania leczenia. Koszty chemioterapii zostały przez wnioskodawcę pominięte jako nieróżniące.

Cenę za miligram i dawkowanie porównywanych leków oraz średnią masę ciała pacjenta (na potrzeby określenia wysokości dawki serplulimabu) przyjęto zgodnie z danymi wejściowymi dla analizy ekonomicznej (AE). Ponieważ zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r.⁹ cena hurtowa brutto postaci podskórnej atezolizumabu (nieuwzględnionej w AE) i postaci dożylniej o takiej samej częstotliwości stosowania są jednakowe, w analizie przyjęto dla atezolizumabu s.c. koszt za cykl leczenia analogiczny jak dla postaci dożylniej (długość cyklu w modelu dla obydwu postaci leku jest jednakowa). Jako czas leczenia przyjęto medianę przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawionego w ramach analizy klinicznej. Dla atezolizumabu s.c. przyjęto medianę PFS jak dla postaci dożylniej, z uwagi na nieodnalezienie badań dotyczących skuteczności stosowania tej postaci leku u pacjentów z DRP.

Jako koszt podania dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie przyjęto świadczenie „Hospitalizacja związana z wykonaniem programu” dla programu lekowego „Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej” (koszt uwzględniony dla każdego cyklu leczenia). Jako koszt monitorowania leczenia przyjęto świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej”, które jest rozliczane jako ryczałt roczny (koszt uwzględniony w modelu jednorazowo dla każdego pacjenta). Wycenę punktową uwzględnionych świadczeń przyjęto na podstawie tekstu ujednoliconego Zarządzenia nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (data aktu: 22.08.2025 r.). Wycenę punktu przyjęto w wysokości 1,82 PLN/pkt, w oparciu o dane z Informatora o zawartych umowach NFZ.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r>) [dostęp: 25.09.2025 r.]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałych leków*	■	■	■	■
- durwalumab	■	■	■	■
- atezolizumab i.v.	■	■	■	■
- atezolizumab s.c.	■	■	■	■
Koszty diagnostyki i monitorowania	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałych leków*	■	■	■	■
- durwalumab	■	■	■	■
- atezolizumab i.v.	■	■	■	■
- atezolizumab s.c.	■	■	■	■
Koszty diagnostyki i monitorowania	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne [mln PLN]				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałych leków*	■	■	■	■
- durwalumab	■	■	■	■
- atezolizumab i.v.	■	■	■	■
- atezolizumab s.c.	■	■	■	■
Koszty diagnostyki i monitorowania	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	<u>30,9</u>	<u>68,8</u>	■	■

* suma obliczona w modelu przez analityków Agencji

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wybrane wyniki dla wariantu minimalnego i maksymalnego analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant minimalny i maksymalny (wybrane wyniki)

Wariant	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Koszty sumaryczne inkrementalne [mln PLN]		
Minimalny	■ / 29,0	■ / 63,2
Prawdopodobny	■ / 30,9	■ / 68,8

Wariant	z RSS / bez RSS	
	I rok	II rok
Maksymalny	/ 33,9	/ 77,9
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przeprowadził obliczenia dla liczebności populacji docelowej . Oszacowane przy takim założeniu całkowite koszty inkrementalne w wariancie z RSS wynosiły dla I roku i dla II roku analizy, co oznacza względem wariantu prawdopodobnego

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Zidentyfikowano niespójność komparatorów uwzględnionych w analizach – patrz komentarz w rozdziale 3.3. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	?	Uzyskane dane NFZ nie pozwalają na precyzyjne określenie populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy dla wariantu minimalnego i maksymalnego liczebności populacji oraz dla jednego scenariusza analizy wrażliwości.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Liczebność populacji docelowej oraz założenia dot. przejmowania rynku zostały określone poprawnie i są także spójne z odpowiedziami ekspertów ankietowanych przez Agencję. Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- W ramach analizy klinicznej (AKL) i analizy ekonomicznej (AE) jako jeden z komparatorów przyjęto chemioterapię opartą na karboplatynie i etopozydzie, natomiast w BIA nie uwzględniono przejmowania udziałów tego schematu leczenia przez technologię wnioskowaną. Nieuwzględnienie w BIA

przejmowania przez serplulimab udziałów chemioterapii opartej na karboplatynie i etopozydzie podważa zasadność uwzględnienia jej w analizach jako komparatora.

- Atezolizumab w postaci do podania podskórnego, uwzględniony w BIA jako opcja stosowana przez pacjentów z populacji docelowej, nie został uwzględniony jako komparator w AKL ani w AE.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej oraz prognozy udziału leków w rynku uwzględnione w analizie zostały oparte na wynikach nieopublikowanej ankiety przeprowadzonej wśród 5 ekspertów klinicznych. Wnioskodawca nie przedłożył dokumentu źródłowego do weryfikacji Agencji.
- Średnia masa ciała pacjenta w modelu została przyjęta zgodnie z charakterystyką populacji badania ASTRUM-005, w którym 67,4% pacjentów w grupie serplulimabu i 70,9% pacjentów w grupie kontrolnej było pochodzenia azjatyckiego. W związku z niepewnością odnośnie do reprezentatywności tych danych dla populacji polskiej, przeprowadzono obliczenia własne (patrz punkt 6.3.2. Obliczenia własne Agencji).
- W modelu przyjęto dla postaci podskórnej atezolizumabu podawanie leku w ramach hospitalizacji przez cały okres stosowania (także po zakończeniu leczenia skojarzonego z chemioterapią), co doprowadziło do przeszacowania kosztów podania dla tej postaci leku, jednak uwzględnienie innych kosztów podania miałyby niewielki wpływ na wyniki inkrementalne analizy.
- Istnieje wątpliwość odnośnie do poprawności przyjętej metody obliczania liczby podanych cykli leczenia dla uwzględnionych w analizie okresów przeżycia wolnego od progresji, ma to jednak niewielki wpływ na wyniki inkrementalne analizy. Ponadto obliczenia te obciążone są dodatkową niepewnością w kontekście przewidzianej w PL B.6. częstotliwości monitorowania skuteczności prowadzonego leczenia.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili następujące obliczenia własne:

1. Jako średnią masę ciała pacjenta przyjęto wartość z modelu ekonomicznego wnioskodawcy dla populacji [REDACTED].
Zmiana przyjętej średniej masy ciała wpływa jedynie na koszty serplulimabu, ponieważ pozostałe leki uwzględnione w analizie (atezolizumab, durwalumab) stosowane są w dawce niezależnej od masy ciała.
2. [REDACTED]
3. [REDACTED]
4. Scenariusz z uwzględnieniem „wastage” dla serplulimabu zgodnie ze średnią liczbą opakowań na cykl leczenia przyjętą w AE w ramach analizy wrażliwości. Należy jednak mieć na uwadze ograniczenie dotyczące reprezentatywności dla warunków polskich populacji badania ASTRUM-005, która była źródłem danych dla obliczenia tej wartości (patrz punkt 6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet).

Szczegółowe wyniki (tylko dla wariantu z uwzględnieniem RSS dla serplulimabu) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – obliczenia własne Agencji

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ z RSS [mln PLN]	
		I rok	II rok
Scenariusz 1 – [REDACTED]			
Scenariusz istniejący	Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne	Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]
	Koszty sumaryczne (% zmiana względem analizy podstawowej Wnioskodawcy)	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ z RSS [mln PLN]	
		I rok	II rok
Scenariusz 2 –			
Scenariusz istniejący	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne (% zmiana względem analizy podstawowej Wnioskodawcy)		
Scenariusz 3 –			
Scenariusz istniejący	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne (% zmiana względem analizy podstawowej Wnioskodawcy)		
Scenariusz 4 – uwzględnienie „wastage” dla serplulimabu			
Scenariusz istniejący	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne		
Scenariusz nowy	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne		
Koszty inkrementalne	Koszty wnioskowanego leku		
	Koszty sumaryczne (% zmiana względem analizy podstawowej Wnioskodawcy)		

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni

Ankietowani eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do treści uzgodnionego programu lekowego.

Uwagi analityków Agencji

Profilaktyczna radioterapia OUN

W zapisach uzgodnionego programu lekowego wskazano, że w przypadku leczenia atezolizumabem, durwalumabem i serplulimabem w drobnokomórkowym raku płuca dopuszcza się profilaktyczną radioterapię OUN w fazie leczenia podtrzymującego.

Warto zaznaczyć za wytycznymi PTOK 2025, że u chorych z odpowiedzią na RCHT lub CHT (nie wymienia się immunochemioterapii) należy zastosować elektywne napromienianie mózgu (25 Gy w 10 frakcjach, w ciągu 2-5 tygodni od zakończenia RCHT lub CHT) [I, A], a u pacjentów w IV stopniu zaawansowania — regularne badania MR OUN [II, B].

W dokumencie ESMO 2021 rekomenduje się profilaktyczną radioterapię OUN (ang. prophylactic cranial irradiation, PCI), wskazując, że jest zasadna bez wcześniejszego obrazowania za pomocą MRI lub obserwacji u pacjentów poniżej 75 r.ż. i w stanie sprawności 0-2, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie za pomocą chemioterapii [II, B]. Dodatkowo zaznaczono, iż istnieje ograniczona ilość danych nt. połączenia PCI i immunoterapii.

Kryteria wyłączenia z programu

Uzgodniony program definiuje przypadki oligoprogresji, których wystąpienie nie prowadzi do dyskontynuowania leczenia po zastosowaniu miejscowego leczenia ablacyjnego. Jednocześnie w programie funkcjonuje zapis informujący, iż „powyższa sytuacja (oligoprogresja) nie dotyczy (...), chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem atezolizumabu albo durwalumabu (...)”. Na podstawie powyższego należy wskazać, iż wystąpienie oligoprogresji zgodnie z zapisami programu nie determinuje przerwania terapii za pomocą serplulimabu.

W charakterystykach produktów leczniczych dla atezolizumabu, durwalumabu oraz serplulimabu wskazano, iż leki te należy podawać do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W protokole badania ASTRUM-005 brak jest odniesień do oligoprogresji, w tym możliwego dalszego leczenia po jej wystąpieniu.

Możliwość kontynuowania leczenia pomimo wystąpienia oligoprogresji dotyczy leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. W ramach wytycznych PTOK 2025 zalecono, iż w przypadku progresji w pojedynczej okolicy, przy jednoczesnej odpowiedzi w innych ogniskach nowotworu pod wpływem inhibitorów EGFR, ALK, ROS1, KRAS i NTRK oraz IT lub ICHT, można rozważyć kontynuowanie dotychczasowego leczenia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym (resekcja lub RT) [III, B].

W związku z powyższym sugeruje się dodanie chorych leczonych na drobnokomórkowego raka płuca z udziałem serplulimabu do pkt. 1 lit. c, obok atezolizumabu i durwalumabu.

Jednym z kryteriów wyłączenia z programu jest obniżenie stanu sprawności do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG. Jednocześnie kryterium włączenia do terapii za pomocą serplulimabu (i dla szeregu innych terapii finansowanych w programie) jest stopień sprawności 0-1 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG podczas kwalifikacji. Dla pozostałych terapii dostępnych w programie kryterium włączenia m.in. stanowi stan sprawności w stopniu 0-2 wg klasyfikacji WHO lub ECOG. Sugeruje się rozważenie rozróżnienia zakresu stanu sprawności według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w ramach kryteriów wyłączenia z programu, tak aby były one dostosowane do kryteriów włączenia dot. stanu sprawności dla poszczególnych terapii.

Inne

Agencja zaznacza, iż procedowano niedawno wniosek dot. zastosowania produktu leczniczego Imfinzi (durwalumab) w monoterapii w leczeniu osób dorosłych z ograniczoną postacią drobnokomórkowego raka płuca, u których nie doszło do progresji choroby po chemioradioterapii opartej na pochodnych platyny¹⁰. W przypadku ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej i włączenia ww. terapii do programu B.6. należy pochylić się nad kwestią zastosowania immunoterapii w ramach leczenia rozległego DRP u pacjentów, u których stosowano durwalumab w ramach ograniczonej postaci DRP.

¹⁰ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/134/AWA/2025%2010%2001%20OT%20AWA%20Imfinzi%20BIP%201_REOPTR.pdf [dostęp: 15.10.2025 r.]

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Hetronifly (serplulimab) we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.10.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: serplulimab, Hetronifly. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje o trwającej ocenie leku przez NICE (nie podano przewidywanej daty wydania rekomendacji)¹¹ i G-BA (jako planowaną datę wydania decyzji podano połowę października 2025 r.)¹². Odnaleziono także opracowanie IQWiG 2025¹³ (Niemcy), które w związku z przyznaniem lekowi Hetronifly statusu leku sierocznego dotyczyło jedynie oceny liczebności populacji i kosztów (dla leków sierocnych dodatkowa korzyść medyczna jest uznawana za udowodnioną na mocy dopuszczenia do obrotu).

Opublikowany przez NICE do konsultacji roboczy dokument wytycznych¹⁴ zawiera rekomendację negatywną z uwagi na brak wystarczających danych umożliwiających ocenę korzyści ze stosowania i efektywności kosztowej serplulimabu. Wskazano w nim na niepewność w zakresie dowodów naukowych (brak bezpośredniego porównania z atezolizumabem lub durwalumabem i niepewność odnośnie do wyników przeprowadzonego porównania pośredniego) oraz w zakresie przedstawionego modelowania ekonomicznego. W dokumencie podkreślono jednak, iż nie jest on ostatecznymi wytycznymi NICE dotyczącymi serplulimabu i przedstawiona w nim rekomendacja może ulec zmianie po przeprowadzeniu konsultacji.

W dniu 16.10.2025 r. niemieckie G-BA wydało pozytywną decyzję¹⁵ dotyczącą serplulimabu, ze wskazaniem na niemierzalną dodatkową korzyść, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na jej ilościową ocenę.

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11405> [dostęp: 01.10.2025 r.]

¹² <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1206/> [dostęp: 01.10.2025 r.]; korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski

¹³ <https://www.iqwig.de/projekte/q25-18.html> [dostęp: 01.10.2025 r.]; korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski

¹⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11405/documents/html-content-4> [dostęp: 16.10.2025 r.]

¹⁵ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1206/#beschluss> [dostęp: 23.10.2025 r.]; korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

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

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Hetronifly jest finansowany w 0 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Szczegółowe przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna. Serplulimab (Hetronify) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Warszawa, 2025.
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna. Serplulimab (Hetronify) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Warszawa, 2025.
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego. Serplulimab (Hetronify) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Warszawa, 2025.
Analiza wpływu na budżet	Analiza wpływu na budżet. Serplulimab (Hetronify) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Warszawa, 2025.
Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań	Serplulimab (Hetronify) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Odpowiedź na pismo nr DAS.423.1.5.2025. Warszawa, 2025.

Badania pierwotne i wtórne

ASTRUM-005	Cheng Y, Han L, Wu L et al. Serplulimab vs. placebo combined with chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: extended follow-up results and patient reported outcomes from the international phase 3 ASTRUM-005 study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2024 Vol. 42 Issue 16 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. <i>JAMA</i>. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232. Clinical Trial I Protocol to 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. <i>JAMA</i>. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232. Supplemental Online Content to 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. <i>JAMA</i>. Cheng Y, Han L, Wu L et al. LBA9 Updated results of first-line serplulimab versus placebo combined with chemotherapy in extensive-stage small cell lung cancer: an international multicentre phase III study (ASTRUM-005). 2022, <i>Annals of oncology</i> 33: S1562. 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. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04063163
CASPIAN	Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet</i> 2019 Vol. 394 Issue 10212 Pages 1929-1939. Paz-Ares LG, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): updated results from the phase III CASPIAN study. <i>Journal of clinical oncology</i> 2020 Vol. 38 Issue 15. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. <i>The lancet. Oncology</i> 2021 Vol. 22 Issue 1 Pages 51-65. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al. LBA61 Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the phase III CASPIAN study. <i>Annals of oncology</i> 2021 Vol. 32 Pages S1338. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN. <i>ESMO open</i> 2022 Vol. 7 Issue 2 Pages 100408. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03043872
Du 2023	Du J, Wang X, Fan L et al. Effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors for patients with extensive-stage small cell lung carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. <i>Heliyon</i> . 2023 Mar 23;9(4):e14794.
Gong 2024	Gong S, Li Q, Yu X et al. Efficacy and safety of different immunotherapies combined with chemotherapy as first-line therapy in patients with small cell lung cancer: a network meta-analysis. <i>Front Immunol</i> . 2024 Apr 17;15:1362537.

IMPower133	Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A et al; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229.
	Reck M, Liu SV, Mansfield AS et al. IMpower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) 1 carboplatin 1 etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Annals of oncology 2019 Vol. 30 Pages v710-v711.
	Horn L, Liu SV, Mansfield AS et al. IMpower133: updated OS and exploratory analyses of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin (C) + etoposide (E) in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Cancer research 2020 Vol. 80 Issue 16 SUPPL
	Reck M, Liu SV, Mansfield AS et al. Impower133: updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (Atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). Oncology research and treatment 2020 Vol. 43 Pages 233.
	Liu SV, Reck M, Mansfield AS et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). Journal of clinical oncology 2021 Vol. 39 Issue 6 Pages 619-630. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02763579
Kang 2024	Kang R, Ma J, Ai B et al. Efficacy and safety of immunotherapy combined with chemotherapy in patients with ES-SCLC: A systematic review and network meta-analysis of RCTs and RWSs. Thorac Cancer. 2024 Nov;15(33):2375-2385.
Li 2023	Li H, Han H, Li C et al. Efficacy and safety of first-line PD-1/PD-L1 inhibitor combinations for extensive-stage small-cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. Ther Adv Med Oncol. 2023 Oct 24;15:17588359231189430.
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. J Thorac Dis. 2025 May 30;17(5):3157-3169.
Wang 2023	Wang S, Li Y, Liu Z et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. Lung Cancer. 2023 Apr;178:47-56.
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.
Yang 2024	Yang C, Xuan T, Gong Q et al. Efficacy and safety of novel immune checkpoint inhibitor-based combinations versus chemotherapy as first-line treatment for patients with extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. Thorac Cancer. 2024 May;15(15):1246-1262.
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.
Zhu 2023	Zhu Y, Liu K, Zhu H et al. Comparative efficacy and safety of novel immuno-chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trial. Therapeutic advances in medical oncology 2023 Vol. 15 Pages 17588359231206147

Rekomendacje kliniczne i finansowe

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. Ann Oncol. 2021 Jul;32(7):839-853.
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. Version 2.2026. September 16, 2025.
PTOK 2025	M Krzakowski, J Jassem, A Antczak, et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja. Opublikowany online dnia 29 maja 2025 r. DOI: 10.5603/owpk_edu.106111

Pozostałe publikacje

ChPL Hetronifly	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hetronifly. Data ostatniej aktualizacji: 25.07.2025 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.10.2025 r.]
ChPL Imfinzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi. Data ostatniej aktualizacji: 11.07.2025 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.10.2025 r.]
ChPL Tecentriq	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq. Data ostatniej aktualizacji: 06.08.2025 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.10.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.

11. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk, Kierownik Pracowni Immunologii i Genetyki, Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej.
- Załącznik 3. Stanowisko eksperckie – Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej.