



Rekomendacja nr 168/2025

z dnia 6 listopada 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie 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)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Hetronifly (serplulimab) w programie lekowym B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”.

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie serplulimabu w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji, w pierwszej linii leczenia dorosłych chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium (ang. extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).

Obecnie w analizowanym wskazaniu finansowana jest immunoterapia z zastosowaniem atezolizumabu i durwalumabu, w skojarzeniu z chemioterapią. Są to terapie aktualnie zalecane w polskich i międzynarodowych wytycznych postępowania medycznego (PTOK 2025 / ESMO 2021 / NCCN 2025).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących serplulimab (SERP) stosowany z chemioterapią (CHT) opartą na karboplatinie i etopozydzie, względem wybranych komparatorów w ocenianym wskazaniu. Wnioskowanie opiera się zatem na wynikach analiz pośrednich (metoda Buchera), na podstawie których stwierdzono brak znamiennych różnic pomiędzy interwencjami (SERP + CHT vs atezolizumab + CHT / durwalumab + CHT) w zakresie wpływu na przeżycie całkowite. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej technologii odnotowano natomiast w odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS). Brak wyników względem powyższych komparatorów dotyczących jakości życia pacjentów. Należy zauważyć, że wyniki porównania pośredniego przedstawiono jedynie dla parametrów względnych, a wnioskowanie na ich podstawie jest niepełne i charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest droższa od aktualnie stosowanych terapii (atezolizumab i durwalumab). Ponadto, wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją produktu leczniczego Hetronifly (serplulimab)

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, brak niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej, istotne ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, szacowane obciążenie budżetu płatnika publicznego oraz negatywne Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Hetronifly (serplulimab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05055565798140; proponowana cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (B.6), w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

Rak płuca jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonkowych dróg oddechowych. Histologicznie wyróżnia się dwa główne typy raka płuca tj.: raka drobnokomórkowego (około 15% rozpoznajeń) oraz raka niedrobnokomórkowego (około 80% rozpoznajeń). Drobnokomórkowy rak płuca charakteryzuje się szybkim wzrostem i wysoką złośliwością.

Według danych KRN w 2022 roku na raka płuca zachorowało około 21 tys. osób w Polsce.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano:

- atezolizumab (dożylny - i.v. lub podskórny – s.c.) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem (ATE+CHT),
- durwalumab w skojarzeniu z cisplatiną lub karboplatiną i etopozydem (DUR+CHT).

Wybór komparatora uznano za właściwy. Uwzględniona w analizach dwulekowa chemioterapia nie stanowi technologii alternatywnej dla technologii ocenianej.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Produkt leczniczy Hetronifly w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem jest wskazany do leczenia pierwszego rzutu drobnokomórkowego raka płuca w postaci rozsiaanej (rozsiaany DRP) u osób dorosłych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z zarejestrowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących serplulimab (SERP) stosowany z chemioterapią (CHT) opartą na karboplatinie i etopozydzie względem wybranych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

Analiza kliniczna uwzględnia jedno badanie z randomizacją (RCT) III fazy: ASTRUM-005, w którym oceniano skuteczność stosowania serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią (karboplatiną i etopozydem) w porównaniu do placebo dodanego do chemioterapii, w pierwszej linii leczenia dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium zaawansowania.

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego uwzględniając badania skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów (badania IMPower133 dla ATE+CTH i CASPIAN) dla DUR+CTH.

Do analizy klinicznej włączono ponadto 7 opracowań wtórnych (o wysokiej i umiarkowanej jakości wg AMSTAR II).

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach wnioskodawcy.

Skuteczność

Porównanie pośrednie

W przeprowadzonych przez wnioskodawcę porównaniach pośrednich (metoda Buchera) stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy SERP+CHT a komparatorami (ATE+CHT oraz DUR+CHT) w zakresie OS.

Stwierdzono natomiast istotną statystycznie (IS) przewagę leczenia SERP+CHT vs ATE+CHT / DUR+CHT w zakresie parametrów względnych dla PFS. Wyniki odpowiednio:

- HR=0,62 (95% CI: 0,46; 0,85)] dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 13,9 miesiąca dla ATE+CHT;
- HR=0,61 (95% CI: 0,45; 0,82) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 22,9 miesiąca dla ATE+CHT;
- HR=0,62 (95% CI: 0,46; 0,82) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 12,3 miesiąca dla SERP+CHT i 14,2 miesiąca dla DUR+CHT;

- HR=0,59 (95% CI: 0,44; 0,78) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DUR+CHT.

W porównaniu pośrednim nie analizowano punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia pacjentów.

Opracowania wtórne

Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy klinicznej były spójne i wskazywały na potencjalną korzyść terapii skojarzonej SERP+CHT, względem ATE+CHT / DUR+CHT, w ocenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). Jednocześnie brak znamiennych różnic pomiędzy grupami stwierdzono w zakresie wpływu na przeżycie całkowite (OS).

Bezpieczeństwo

W okresie obserwacji wynoszącym ok. 1 rok w grupie SERP+CHT w porównaniu do grupy DUR+CHT odnotowano wyższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,21 (95% CI: 1,05; 1,39)] oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,26 (95% CI: 1,09; 1,47)].

Jednocześnie, podczas leczenia SERP+CHT vs DUR+CHT stwierdzono niższe ryzyko występowania 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 DUR+CHT [RR=0,27 (95% CI: 0,12; 0,62)], jak i 19,7 miesiąca dla SERP+CHT i 25,1 miesiąca dla DUR+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 DUR+CHT [RR=0,12 (0,01; 0,98)].

W okresie obserwacji wynoszącym ok. 1 rok, odnotowano wyższe ryzyko, w grupie SERP+CHT względem ATE+CHT, występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o dowolnym stopniu nasilenia [RR=1,20 (95% CI: 1,03; 1,40)].

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem leczenia.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z aktualnie stosowanym leczeniem (dostępne tylko jedno badanie porównawcze z CHT). Wnioskowanie bazuje na pośrednim porównaniu, w ramach którego nie badano różnic w parametrach bezwzględnych, nie analizowano również wyników dotyczących jakości życia. Stwierdzono istotną heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim – w badaniu ASTRUM-005 stosowano maksymalnie 4 cykle CHT, natomiast w badaniach CASPIAN (DUR) i IMpower133 (ATE) dopuszczano stosowanie 6 cykli CHT. Uwagę zwraca również istotna liczba chorych kontynuujących terapię SERP po pierwotnej progresji choroby (27,5%) w badaniu ASTRUM-005 oraz wysoki odsetek uciętych obserwacji

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) i analizę minimalizacji kosztów (CMA). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS. Przyjęto dożywny horyzont czasowy (20-letni) dla CUA oraz roczny dla CMA.

W analizie CUA oszacowany ICUR wyniósł odpowiednio [] dla porównania SERP + CHT vs ATE i.v. + CHT oraz [] dla porównania SEPR+ CHT vs DUR + CHT.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto wynosi [] dla porównania z ATE i.v. + CHT oraz [] dla porównania z DUR + CHT (oszacowanie względem progu 244 821 zł/QALY).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawionej przez wnioskodawcę wskazują, że roczny koszt stosowania SERP+CHT wynosi [] i będzie wyższy o [] od kosztu stosowania ATE i.v. + CHT, oraz odpowiednio o [] od ATE s.c. + CHT i o [] od DUR + CHT.

Obliczona przez Agencję cena zbytu netto zrównująca koszt stosowania SERP z ATE s.c. wyniosła []

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: przyjęta charakterystyka wejściowa populacji generalnej badania, ze znaczną przewagą populacji azjatyckiej, w tym nieadekwatna dla populacji polskiej uwzględniona w modelu masa ciała, potencjalne różnice w odpowiedzi na leczenie w subpopulacji „non-Asian” w stosunku do populacji generalnej badania (należy zauważyć, że 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), ekstrapolacja długoterminowa wyników klinicznych, niepewność co do interpretacji wyników zdrowotnych z uwagi na możliwość stosowania SERP po progresji choroby w badaniu ASTRUM-005.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy przedstawili oszacowania uwzględniające instrumenty dzielenia ryzyka dla durwalumabu oraz alternatywną parametryzację, tj. populację „non-Asian” z modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Według szacunków Agencji ICUR wyniósł odpowiednio [] zł/QALY ([] względem analizy wnioskodawcy) dla porównania SERP + CHT vs ATE i.v. + CHT oraz [] zł/QALY ([] względem analizy wnioskodawcy) dla porównania SEPR+ CHT vs DUR + CHT.

W analizie minimalizacji kosztów według oszacowań Agencji roczny koszt stosowania SERP+CHT wynosi [] zł i jest wyższy o [] od ATE i.v. + CHT, o [] od ATE s.c. + CHT oraz o [] od DUR + CHT.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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, z późn. zm.);

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Oszacowana cena zbytu netto ocenianej technologii wynosi [] (względem DUR+ CHT, przy uwzględnieniu masy ciała dla populacji „non-Asian” oraz kosztu DUR z realnym RSS).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [] pacjentów w I roku oraz [] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Hetronifly (serplulimab) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o:

- bez uwzględnienia RSS:
 - ok. 30,9 mln zł w I roku refundacji;
 - ok. 68,8 mln zł w II roku refundacji.

- z uwzględnieniem RSS:

- [REDACTED] w I roku refundacji;
- [REDACTED] w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Hetronifly (serplulimab), w wariancie z RSS wynosi [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku analizy.

Ograniczenia

W analizie podstawowej uwzględniono charakterystykę populacji z badania ASTRUM-005, w szczególności średnią masę ciała, która może nie odpowiadać warunkom lokalnym. Ponadto, wielkość populacji oraz przejęcie rynku w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przedstawili 4 scenariusze oszacowań, uwzględniające alternatywną charakterystykę populacji (masa ciała), obowiązujące instrumenty dzielenia ryzyka dla komparatorów oraz uwzględnienie strat technologicznych (*wastage*) dla SERP.

Zgodnie z wariantem uwzględniającym średnią masę ciała pacjentów „non-Asian” z modelu ekonomicznego wnioskodawcy oraz koszt DUR z realnym RSS, stwierdzono istotny wzrost sumarycznych kosztów inkrementalnych w wariancie z RSS o [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Bez uwag.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA i Stanowisku Rady Przejrzystości.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania (PTOK 2025, ESMO 2021, NCCN 2026). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu pacjentów w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium, zaleca się stosowanie:

- w przypadku braku przeciwwskazań do immunoterapii - chemioimmunoterapię ATE+CHT lub DUR+CHT fazy indukcyjnej oraz monoterapię odpowiednio ATE lub DUR;
- w przypadku obecności przeciwwskazań – wyłącznie chemioterapię: karboplatyna lub cisplatyna + etopozyd lub irynotekan.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną rekomendację pozytywną wydaną przez G-BA w 2025 roku. W dokumencie wskazano jednak na niemierzalną dodatkową korzyść leczenia serplulimabem, ponieważ dostępne dane nie pozwalają na jej ilościową ocenę.

Uwzględniono ponadto ocenę przeprowadzoną przez IQWiG 2025 (ocena ograniczała się do oszacowań kosztów) oraz roboczą wersję rekomendacji NICE 2025 (wstępnie negatywna).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Hetronifly (serplulimab) nie jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4 sierpnia 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1237.2025.12.MKO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Hetronifly (serplulimab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja

2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 157/2025 z dnia 3 listopada 2025 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 157/2025 z dnia 3 listopada 2025 r. w sprawie oceny leku Hetronifly (serplulimab) w ramach programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10:C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45).
2. 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.