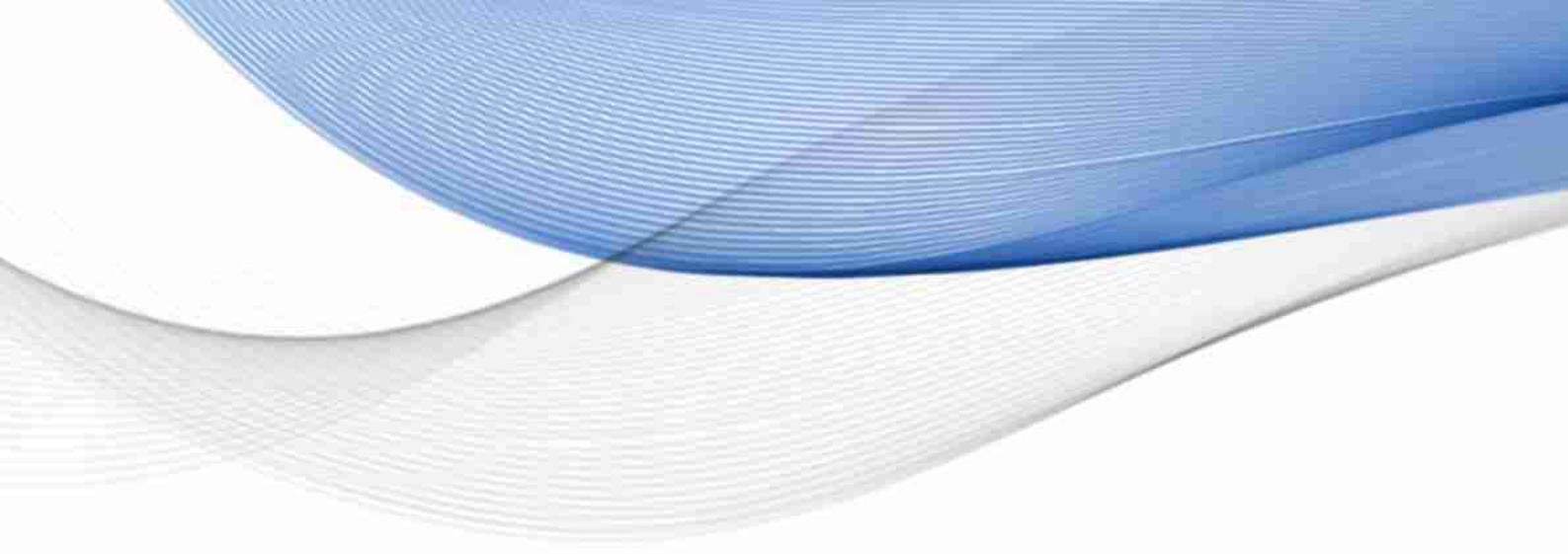




Serplulimab (Hetronifly[®]) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozle- głego drobnokomórkowego raka płuca

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Wkład pracy

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

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o
Diuna, wejście B, piętro 4
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa
Tel: +48 22 577 29 12
Tel: +48 695 844 605

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Metody	9
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Perspektywa analizy	11
2.3 Horyzont czasowy	11
2.4 Populacja	11
2.5 Model.....	12
2.6 Komparator.....	13
2.7 Parametry kliniczne.....	13
2.7.1 Modelowanie krzywych przeżycia	13
2.7.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS).....	14
2.7.3 Przeżycie całkowite (OS)	18
2.7.4 Czas do zakończenia leczenia (TTOT).....	22
2.7.5 Zdarzenia niepożądane	26
2.7.6 Ryzyko zgonu	27
2.8 Koszty	28
2.8.1 Koszty leków.....	28
2.8.1.1 Koszty Hetronifly®	28
2.8.1.2 Koszty chemioterapii	30
2.8.1.3 Koszty atezolizumabu	32
2.8.1.4 Koszty durwalumabu.....	33
2.8.2 Koszty podania	34
2.8.3 Koszty monitorowania.....	35
2.8.3.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL	35
2.8.3.2 Monitorowanie leczenia chemioterapią.....	36
2.8.3.3 Monitorowanie po zakończeniu leczenia.....	36
2.8.4 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia	36
2.8.5 Koszty PCI.....	40
2.8.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	41
2.8.7 Koszty opieki terminalnej	44
2.9 Użyteczności stanu zdrowia	45
2.10 Zestawienie parametrów modelu	48
2.11 Analiza progowa	49
2.12 Analiza wrażliwości	49

2.12.1	Wariant 1	49
2.12.2	Wariant 2	50
2.12.3	Wariant 3	50
2.12.4	Wariant 4	50
2.12.5	Wariant 5	50
2.12.6	Wariant 6	50
2.12.7	Wariant 7	50
2.13	Analiza probabilistyczna	50
2.14	Dyskontowanie	51
2.15	Walidacja	51
2.15.1	Walidacja zewnętrzna	51
2.15.2	Walidacja konwergencji	51
2.15.3	Walidacja wewnętrzna	55
3	Wyniki	56
3.1	Scenariusz podstawowy	56
3.2	Analiza wrażliwości	59
3.2.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	59
4	Ograniczenia	66
5	Dyskusja	67
6	Wnioski	69
7	Aneks	70
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	70
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności	78
7.3	Wycena punktów rozliczeniowych na podstawie danych NFZ	83
7.4	Tablice trwania życia	85
7.5	Użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	87
7.6	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami	89
Spis rycin		92
Spis tabel		93
Bibliografia		96

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AK	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BSA	Średnia powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	Analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DRP	Drobnokomórkowy rak płuca
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
MAIC	Porównanie pośrednie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji (ang. <i>matching--adjusted indirect comparison</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. <i>network meta-analysis</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PCI	Profilaktyczne napromienianie czaszki (ang. <i>prophylactic cranial irradiation</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
QALY	Rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality adjusted life year</i>)
RECIST v1.1	Kryteria odpowiedzi w nowotworach litych, wersja 1.1 (ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1</i>)
RSS	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
TTOT	Czas do zakończenia leczenia (ang. <i>time to off treatment</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji serplulimabu (Hetronifly®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto: atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz samą chemioterapię. Chemioterapię w każdym przypadku stanowił schemat dwulekowy oparty na karboplatynie i etopozydzie.

Metody

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez wnioskodawcę.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (stany przed progresją, po progresji, zgon). Rozmieszczenie pacjentów pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu zostało określone na podstawie oszacowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). PFS i OS były modelowane niezależnie. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty PCI, koszty zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia.

Analizę przeprowadzono dla 20-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywnym. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na brak różnicujących kosztów, wyniki z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Parametry określające charakterystykę populacji (średnia masa ciała, średni wzrost, średnia powierzchnia ciała, średni wiek, proporcja mężczyzn) uzyskano z badania ASTRUM-005 tj. randomizowanego, podwójnie zaślepionego, międzynarodowego, wieloośrodkowego badania III fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo serplulimabu skojarzonego z chemioterapią w porównaniu z zastosowaniem samej chemioterapii. Wyniki typu „czas do zdarzenia” (ang. *time-to-event*) tj. PFS, OS i TTOT, zostały ekstrapolowane na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania ASTRUM-005 dla ramion serplulimabu oraz chemioterapii (karboplatyna + etopozyd). Dla grup leczonych atezolizumabem i durwalumabem ekstrapolacje PFS i OS zostały przeprowadzone na podstawie indywidualnych danych pacjentów z ich poszczególnych badań (odpowiednio IMpower 133 i CASPIAN), a ekstrapolacje dotyczące TTOT zostały wygenerowane poprzez zastosowanie ilorazów hazardu (HR) uzyskanych z analizy MAIC, które naniesiono na dane dotyczące serplulimabu. W analizie wrażliwości testowano możliwość przyjęcia innego źródła ilorazu hazardu (HR) do ekstrapolacji czasu do zakończenia leczenia (TTOT) tj. na podstawie wyników PFS z analizy MAIC oraz wyników OS z metaanalizy sieciowej (NMA). Ekstrapolacje krzywych PFS, OS czy TTOT przeprowadzono na podstawie wcześniej przeprowadzonej walidacji. Na podstawie wyników badania ASTRUM-005 dla serplulimabu i IMpower 133 dla atezolizumabu oszacowano również prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Populacyjne ryzyko zgonu oceniono w oparciu o dane GUS z tablic trwania życia (2023 r.).

Parametry kosztowe w analizie szacowano w oparciu o obwieszczenie MZ, komunikaty DGL oraz uchwały NFZ, wedle których oszacowano koszty leków, a także na podstawie aktualnych zarządzeń NFZ. Ze względu na to, że terapia skojarzona serplulimabem z chemioterapią będzie dołączona do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty w kolejnej linii leczenia oszacowano na podstawie częstości

zastosowania chemioterapii w kolejnej linii u pacjentów w badaniu klinicznym ASTRUM-005, przeskalowane tak by udziały wybranych schematów chemioterapii (na podstawie wytycznych PTOK 2020, danych z badania ASTRUM-005 oraz analiz ekonomicznych atezolizumabu i durwalumabu w leczeniu DRP, ocenianych przez AOTMiT) sumowały się do 100%.

Użyteczności w modelu ekonomicznym odnosiły się do stanu zdrowia przed i po progresji. W modelu istniała również możliwość przyjęcia użyteczności według statusu progresji i statusu leczenia (on/off treatment). Podejście to zostało przetestowane w ramach scenariusza analizy wrażliwości. Oszacowanie użyteczności przeprowadzono na podstawie wyników oceny jakości życia związanej ze zdrowiem z badania ASTRUM-005 i zastosowanych algorytmów mapowania, by uzyskać wyniki w postaci EQ-5D-3L. Ponadto w modelu ekonomicznym zastosowano także zmniejszenie użyteczności w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia. Zestaw użyteczności odnaleziony w ramach przeglądu przetestowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

Koszt i efekty zdrowotne dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium. Odnaleziono 7 publikacji (Liang 2023, Long 2023, Shao 2023, Xiang 2023, Yi 2024, Zheng 2024, Zhu 2022). Opisane powyżej badania pozwoliły na porównanie efektywności kosztowej zastosowania serplulimabu skojarzonego z chemioterapią z samą chemioterapią. Ponadto, w badaniu Long 2023 w ramach jednego ze scenariuszy oceniono efektywność kosztową zastosowania serplulimabu z chemioterapią względem atezolizumabu stosowanego z chemioterapią. Większość analiz przeprowadzono z perspektywy płatnika w Chinach, z wyjątkiem analizy Shao 2023, która uwzględniała także perspektywę USA. W większości zastosowano model PSM oraz stopę dyskontową 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych; wyjątek stanowiła analiza z USA, gdzie stopa dyskontowa wynosiła 3%. Ze względu na różnice w perspektywach, modelach oraz stopach dyskontowych, transferowalność tych analiz na obecną ocenę analizę jest ograniczona.

Wyniki

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w fazie indukcji, a następnie w monoterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w rozległym stadium, wiąże się dodatkowym efektem zdrowotnym.

[Redacted text block]

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wnioski

Zastosowanie serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karbopłatinie i etopozydzie w fazie indukcji w pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium, wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewniłaby jednak chorym dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności. Serplulimab wśród analizowanej populacji chorych istotnie wydłużyłby ich średni czas przeżycia bez progresji choroby, bez obniżania jakości życia.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji serplulimabu (Hetronifly®) stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Hetronifly® (serplulimab), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), u dorosłych pacjentów w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium. Szczegółowe informacje dotyczące serplulimabu (mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Uzasadnienie wyboru komparatora w postaci atezolizumabu (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcji), durwalumabu (w skojarzeniu z pochodną platyny, cisplatyną lub karboplatyną i etopozydem w fazie indukcji) i samej chemioterapii opartej na karboplatynie i etopozydzie przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC</i>).
Interwencja	Produkt leczniczy Hetronifly® w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem, stosowane zgodnie z zapisami w Charakterystyce Produkt Leczniczego (ChPL)
Komparator	- chemioterapia oparta na karboplatynie i etopozydzie. - atezolizumab (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcji), - durwalumab (w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną i etopozydem w fazie indukcji).
Wyniki	- Efekty zdrowotne w postaci lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz lata życia (LY) - Koszt leczenia - Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)

2 Metody

2.1 Strategia i technika analityczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania serplulimabu (Hetronifly®) skojarzonego z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w fazie indukcji, a następnie w monoterapii, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z chemioterapią tj. karboplatyną i etopozydem zostały ocenione w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy ASTRUM-005. Populację badania stanowili dorośli pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii systemowej. W analizie klinicznej zostały również przedstawione wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera dla porównania serplulimabu z wybranymi komparatorami tj. atezolizumabem (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcji) i durwalumabem (w skojarzeniu z karboplatyną oraz etopozydem w fazie indukcji) (AK 2025).

W badaniu ASTRUM-005 pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi, jakość życia oraz bezpieczeństwo. W analizie klinicznej w ramach szeregu przeprowadzanych porównań pośrednich leczenia skojarzonego serplulimabem z przyjętymi w analizie komparatorami oceniano następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności: przeżycie ogólne, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywną odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. W ramach porównań pośrednich bezpieczeństwo porównywano w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia (związane z leczeniem lub zaistniałe w trakcie leczenia), zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu (AK 2025).

Podczas mediany 12,3 miesięcy obserwacji, leczenie serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie nie różniło się istotnie statystycznie względem leczenia samą chemioterapią w zakresie ryzyka wystąpienia zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem o ≥ 3 . stopniu zaawansowania, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu. Wyniki badania ASTRUM-005 wskazały jednak, że leczenie serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (RR=1,25; 95%CI: 1,08; 1,43; p=0,002).

Odnotowano także istotną statystycznie różnicę w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym o dowolnym ($RR=2,02$; 95% CI: 1,46; 2,78; $p<0,001$) i 1. i 2. stopniu nasilenia ($RR=2,16$; 95% CI: 1,45; 3,22; $p<0,001$), które było większe w grupie pacjentów przyjmujących serplulimab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do leczenia wyłącznie chemioterapią (AK 2025).

Nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano serplulimab z atezolizumabem, czy durwalumabem (wszystkie w skojarzeniu z chemioterapią). W niniejszej analizie ekonomicznej wyniki MAIC (ang. *matching--adjusted indirect comparison*; porównanie pośrednie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji) oparte na wynikach z badań ASTRUM-005, IMpower 133 oraz CASPIAN, wykorzystano do ekstrapolacji krzywych TTOT dla atezolizumabu i durwalumabu wygenerowanych poprzez zastosowanie ilorazów hazardu (HR) uzyskanych z analizy MAIC, które naniesiono na dane dotyczące serplulimabu. W modelu istnieje także możliwość oparcia się na wynikach z metaanalizy sieciowej. Jak opisano w dokumencie NICE 2025, pośrednie analizy porównawcze z dopasowaniem populacji, takie jak MAIC, mają istotną przewagę nad bardziej standardowymi metodami porównania, takimi jak metaanalizy sieciowe (NMA). Wynika to z faktu, że analizy typu MAIC nie opierają się na założeniu jednorodności rozkładu zmiennych modyfikujących efekt pomiędzy badaniami, gdyż ewentualne różnice są korygowane poprzez odpowiednie dostosowanie danych (ewentualne różnice są korygowane w ramach analizy). Ponadto, zastosowanie MAIC uznano za najbardziej odpowiednie w tym kontekście, ponieważ dla każdej z terapii – serplulimabu, atezolizumabu i durwalumabu – dostępne jest tylko jedno kluczowe badanie (odpowiednio ASTRUM-005, IMpower133 i CASPIAN). W sieciach składających się tylko z jednego lub dwóch badań dla każdej terapii metaanalizy sieciowe są szczególnie podatne na błędy systematyczne wynikające z nierównomiernego rozkładu zmiennych modyfikujących efekt leczenia (NICE 2025). W analizie wrażliwości testowano możliwość przyjęcia innego źródła ilorazu hazardu (HR) do ekstrapolacji czasu do zakończenia leczenia (TTOT) tj. na podstawie wyników PFS z analizy MAIC oraz wyników OS z metaanalizy sieciowej (NMA).

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach ASTRUM-005, IMPower133 i CASPIAN. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy badania IMpower133, z kolei w pozostałych badaniach tj. ASTRUM-005 i CASPIAN - drugorzędowy punkt końcowy.

Biorąc pod uwagę powyższe wykonano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA), gdzie efekty zdrowotne były mierzone w zyskanych latach życia (ang. *life year*, LY) oraz zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (ang. *quality adjusted life year*, QALY). Wyniki CUA przedstawiono w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR).

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministerstwa Zdrowia (MZ) dotyczącymi analiz dołączanych do wniosków o refundację przeprowadzono analizę ekonomiczną z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta (Rozporządzenie MZ). Nie zidentyfikowano jednak żadnych kosztów po stronie pacjenta. W takim przypadku wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wnioskami z perspektywy NFZ. W dalszym toku analizy opisywano zatem wyniki wyłącznie z perspektywy NFZ.

2.3 Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 20-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywotnim. Przyjęto, że w tym okresie, w scenariuszu podstawowym, niemal wszyscy pacjenci osiągną stan zgonu. Model umożliwia dostosowanie długości horyzontu czasowego – od 1 do 20 lat – co pozwala lepiej dopasować analizę do konkretnego kontekstu decyzyjnego oraz przeprowadzać analizy scenariuszowe. Horyzont czasowy podzielono na cykle o długości 7 dni (tydzień).

2.4 Populacja

Populację docelową w modelu ekonomicznym stanowią dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (ang. *extensive-stage small cell lung cancer*, ES-SCLC), zgodnie z populacją objętą badaniem serplulimabu - ASTRUM-005, badaniami IMpower133 i CASPIAN dotyczącymi odpowiednio atezolizumabu i durwalumabu, a także wskazaniem rejestracyjnym.

Charakterystykę populacji określono na podstawie danych klinicznych pacjentów z populacji ITT badania ASTRUM-005. W ramach charakterystyki populacji określono średni wiek, proporcję mężczyzn, średnią masę ciała, średni wzrost oraz wartość średniej powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) (wyznaczonej na podstawie średniej masy ciała i średniego wzrostu pacjentów). Cechy populacji miały wpływ na koszty nabycia leku w przypadku leczenia dawkami, które zależne były od masy ciała lub BSA pacjenta. Zestawienie parametrów umieszczono w Tab. 2.

Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie ASTRUM-005).

Parametr	Wartość w modelu, średnia (SD)	Referencja
Średni wiek (lata)	62	Badanie ASTRUM-005 (populacja ITT): dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Udział mężczyzn (%)	82%	Badanie ASTRUM-005 (populacja ITT): dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia masa ciała (kg)	63,40 (15,11)	Badanie ASTRUM-005 (populacja ITT): dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średni wzrost (cm)	167,27	Badanie ASTRUM-005 (populacja ITT): dane zamieszczone w modelu ekonomicznym
Średnia powierzchnia ciała (m ²)	1,77	Badanie ASTRUM-005 (populacja ITT): dane zamieszczone w modelu ekonomicznym

2.5 Model

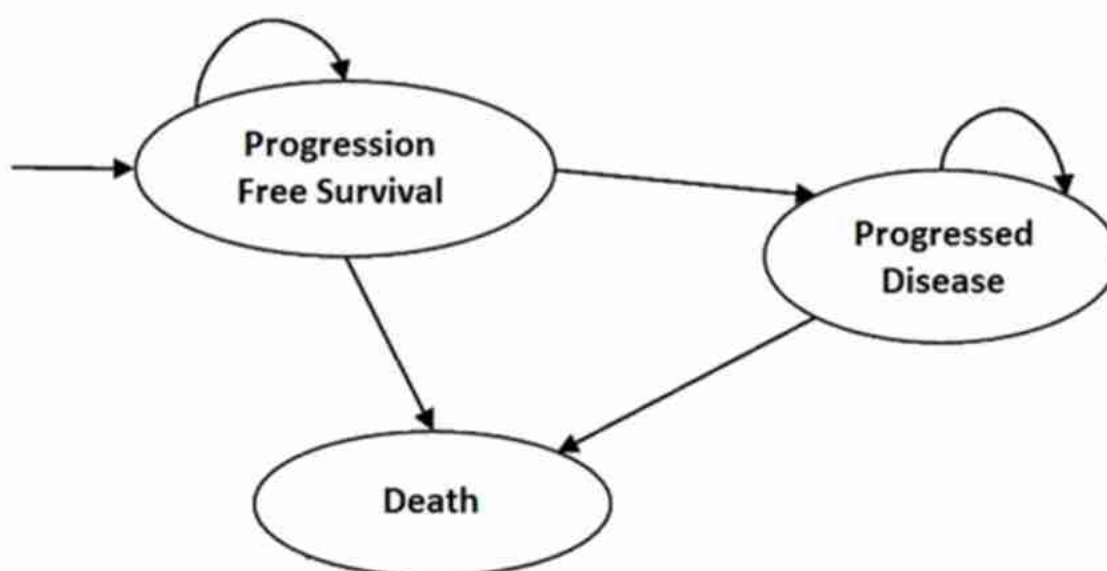
W analizie ekonomicznej wykorzystano model typu PSM (ang. *partitioned survival model*) bazujący na krzywych przeżycia, dostarczony przez wnioskodawcę. W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia: stan wolny od progresji (PF, ang. *progression-free*), stan po progresji (PD, ang. *progressed disease*) i zgon.

Rozmieszczenie pacjentów pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu zostało określone 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 modelowany oddzielnie na podstawie analizy danych typu *time-to-event*, obejmujących okres od rozpoczęcia do zakończenia leczenia. Zostało to przeprowadzone w celu odzwierciedlenia protokołów stosowanych w badaniach klinicznych oraz aktualnej praktyki klinicznej, w której leczenie może być kontynuowane po progresji choroby, jeśli istnieją dowody na jego korzyść kliniczną. W związku z tym pacjenci znajdujący się zarówno w stanie bez progresji (PF), jak i w stanie z progresją choroby (PD), mogli być w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu. Krzywe czasu do zakończenia leczenia (TTOT), podobnie jak PFS, w żadnym momencie nie mogły przekraczać oszacowanego OS, lecz mogły być wyższe niż oszacowane PFS.

Na Ryc. 1 przedstawiono możliwe przejścia między stanami zdrowia pacjentów, którzy wchodzą do modelu bez progresji i rozpoczynają leczenie.

Ryc. 1. Możliwe przejścia między stanami zdrowia pacjentów kwalifikujących się do modelu.



W modelu przyjęto tygodniową długość cyklu, głównie z uwagi na:

- podawanie leczenia w cyklach co 3 tygodnie,
- zastosowanie korekty połowy cyklu (ang. *half-cycle correction*) dla kosztów i QALY w każdym cyklu.

2.6 Komparator

Komparatorami w analizie ekonomicznej są: atezolizumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji, durwalumab w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji i sama chemioterapia tj. karboplatyna z etopozydem. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD 2025).

Obecnie w Polsce pacjenci ze zdiagnozowanym drobnokomórkowym rakiem płuca mogą być leczeni w ramach:

- programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.6 w I linii leczenia DRP należą przeciwciała monoklonalne przeciwko ligandowi PD-L1: atezolizumab (Tecentriq®) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem, durwalumab (Imfinzi®) w skojarzeniu z pochodną platyny (cisplatyną lub karboplatiną) i etopozydem;
- chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, lanreotyd, metotreksat, oktreotyd, paklitaksel, topotekan, winkrystyna, winorelbina.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce uznano, że najbardziej adekwatnymi komparatorami dla ocenianej interwencji (serplulimab w skojarzeniu z cisplatyną i etopozydem w fazie indukcji) będą: atezolizumab w skojarzeniu z chemioterapią, durwalumab w skojarzeniu z chemioterapią oraz sama chemioterapia.

2.7 Parametry kliniczne

W ramach parametrów klinicznych w modelu ekonomicznym określone zostały wyniki przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), czasu do zakończenia leczenia (ang. *time-to-off-treatment*, TTOT) oraz prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych.

2.7.1 Modelowanie krzywych przeżycia

Długoterminowe wyniki typu „czas do zdarzenia” (ang. *time-to-event*) tj. PFS, OS i TTOT, 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 IMpower 133 i CA-SPIAN), a ekstrapolacje dotyczące TTOT zostały wygenerowane poprzez zastosowanie ilorazów hazardu (HR) uzyskanych z analizy MAIC, które naniesiono na dane dotyczące serplulimabu.

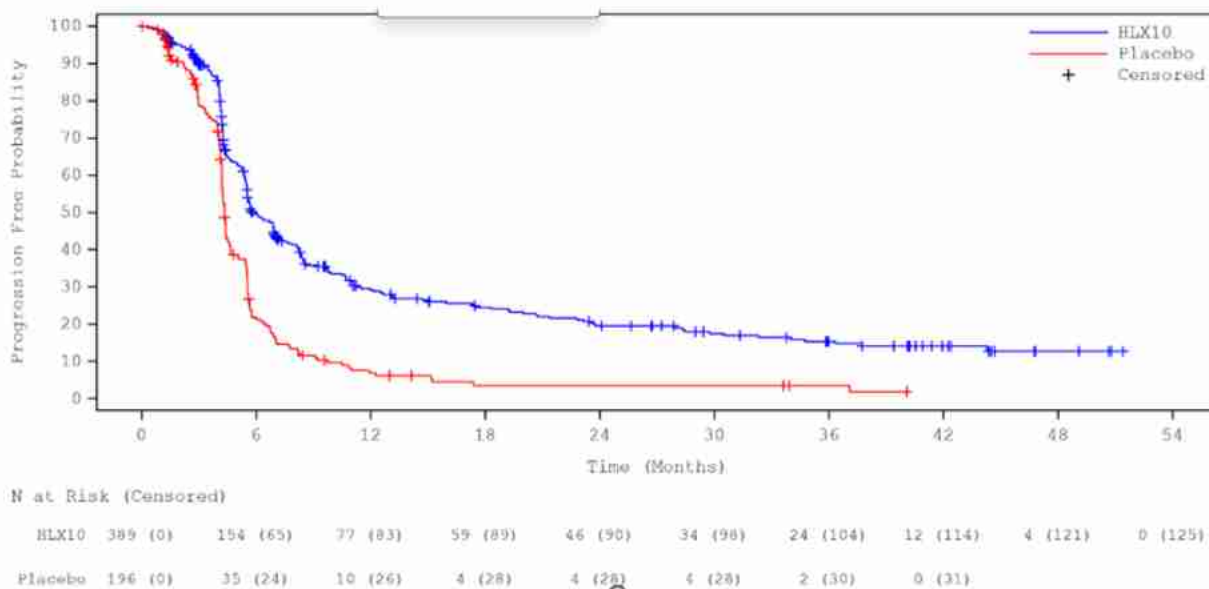
Parametryczne modele przeżycia zostały dopasowane do danych PFS, OS i TTOT dla obu ramion badania ASTRUM-005, z wykorzystaniem rozkładów parametrycznych rekomendowanych przez NICE *Decision Support Unit* (DSU) (Latimer 2013): wykładniczy, Weibulla, gamma, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza oraz gamma uogólniony.

Wybór najbardziej optymalnych modeli parametrycznych do ekstrapolacji oparto na analizie wykresów proporcjonalnych hazardów, ocenie dopasowania wizualnego, a także w oparciu o statystyki dopasowania przy użyciu kryteriów Akaike’a (AIC) i Bayesowskiego (BIC).

2.7.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS (przeżycia wolnego od progresji choroby), ocenianego przez niezależny komitet ds. przeglądu radiologicznego (IRRC) zgodnie z RECIST 1.1, dla populacji ITT w badaniu ASTRUM-005 została przedstawiona na Ryc. 2.

Ryc. 2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT badania (data odcięcia: 7 maja 2024 r.).



Pierwszym krokiem przy wyborze parametrycznego modelu przeżycia dla PFS była ocena spełnienia założenia o proporcjonalnych hazardach (PHA) na podstawie danych z badania ASTRUM-005. Krzywe logarytmu skumulowanego hazardu dla obu ramion tego badania miały zbliżony przebieg - nie przecinały się ani nie rozchodziły - co sugeruje, że założenie proporcjonalności hazardów nie zostało naruszone. Innymi słowy, iloraz hazardów (HR) między grupami pozostaje stały w czasie. Jednak, jak wskazano w dokumencie NICE z 2025 roku, przy dostępności danych indywidualnych (na poziomie pacjenta), nie ma konieczności opierania

się wyłącznie na założeniu proporcjonalnych hazardów (NICE 2025). W związku z tym uznano, że najbardziej adekwatnym rozwiązaniem będzie dopasowanie osobnych modeli parametrycznych dla każdego ramienia leczenia, ponieważ podejście to opiera się na mniejszej liczbie założeń.

Rozkłady parametryczne zostały ocenione pod kątem dopasowania do danych przy użyciu kryteriów AIC i BIC. Zgodnie z tymi kryteriami, model rozkładu uogólniony gamma zapewnił najlepsze dopasowanie statystyczne dla ramienia z serplulimabem, natomiast model log-logistyczny okazał się najlepszym dopasowaniem dla ramienia placebo. Wyniki ze statystycznej dobroci dopasowania (kryteria AIC i BIC) dla rozpatrywanych rozkładów przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS z badania ASTRUM-005.

Model	Serplulimab		Placebo	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	2704,7	2708,6	1415,1	1418,4
Weibulla	2706,3	2714,3	1395,3	1401,9
Gamma	2704,5	2712,4	1369,9	1376,4
Log-normalny	2615,7	2623,6	1334,1	1340,6
Log-logistyczny	2609,3	2617,3	1309,1	1315,6
Uogólniony gamma	2596,7	2608,5	1335,3	1345,2
Gompertza	2669,8	2677,8	1416,7	1423,2

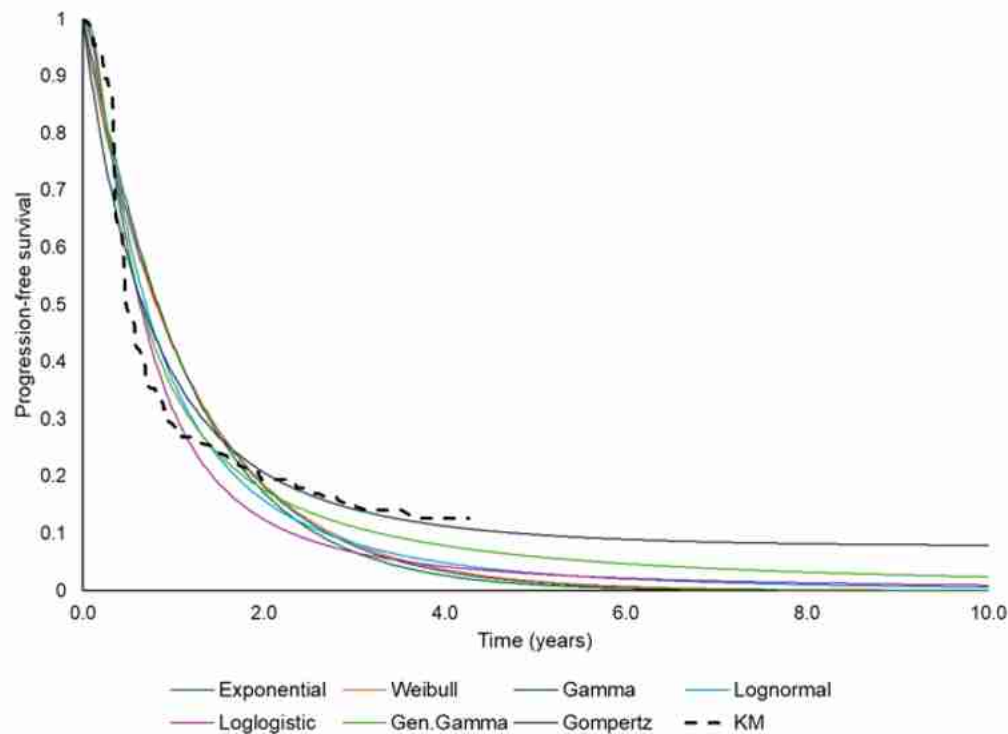
Poszczególne modele parametryczne dla PFS w ramionach z serplulimabem i placebo, nałożone zostały na odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera, co przedstawiono odpowiednio na Ryc. 3 i Ryc. 4.

W przypadku ramienia z serplulimabem, ocena wizualna wykazała istotne różnice w dopasowaniu poszczególnych modeli parametrycznych. Na przykład model log-logistyczny lepiej odzwierciedla dane z początkowego okresu badania, jednak zaniża wartości PFS w późniejszym okresie. Z kolei model Gompertza dokładniej odwzorowuje przeżycie w dalszej części obserwacji, ale przeszacowuje wyniki we wczesnej fazie.

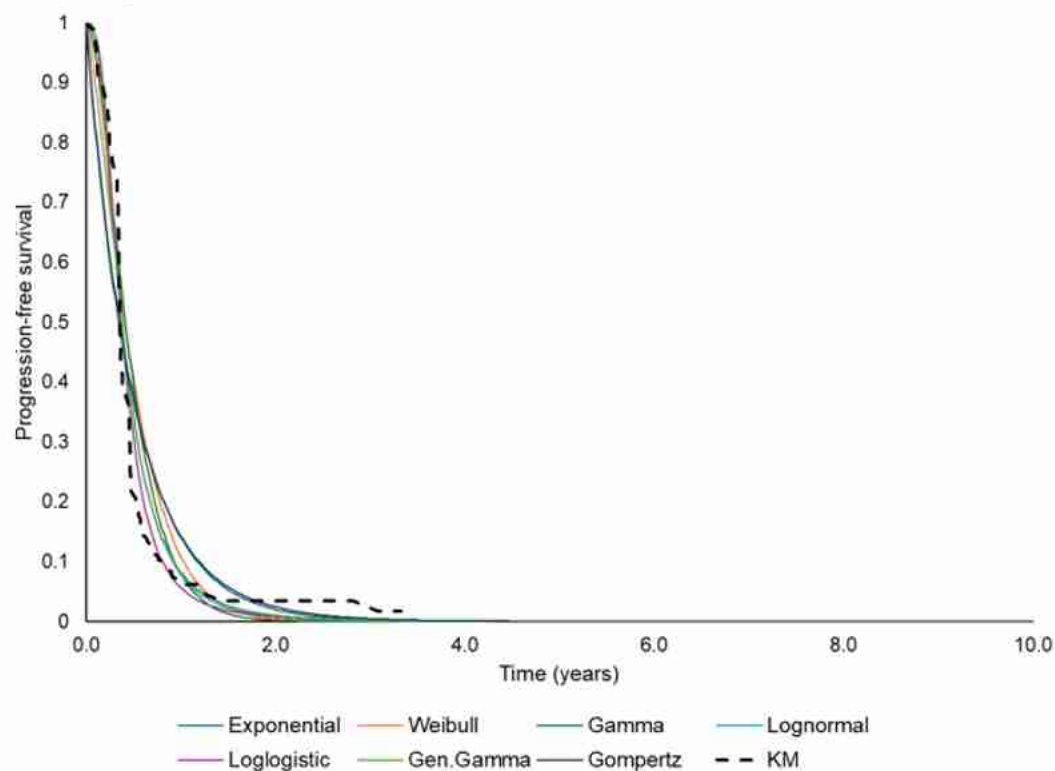
Ze względu na stosunkowo pełne dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ramieniu placebo, zaobserwowano niewielkie różnice pomiędzy dopasowaniami poszczególnych modeli parametrycznych.

Ponadto, zgodnie z wytycznymi zawartymi w dokumencie NICE, zaleca się stosowanie tego samego typu modelu parametrycznego w obu ramionach, o ile nie istnieje silne uzasadnienie dla zastosowania różnych modeli, oparte na opinii ekspertów klinicznych czy analizie statystycznej (NICE 2025). W związku z powyższym, za najbardziej odpowiednie podejście uznano zastosowanie modelu log-logistycznego do parametrycznej ekstrapolacji PFS w obu ramionach modelu.

Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia wolnego od progresji choroby - Hetronify®.



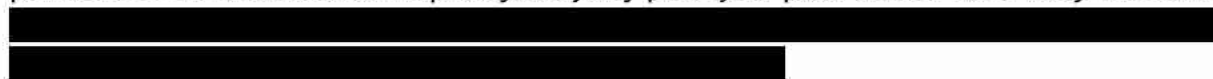
Ryc. 4. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia wolnego od progresji choroby - ramię grupy kontrolnej.



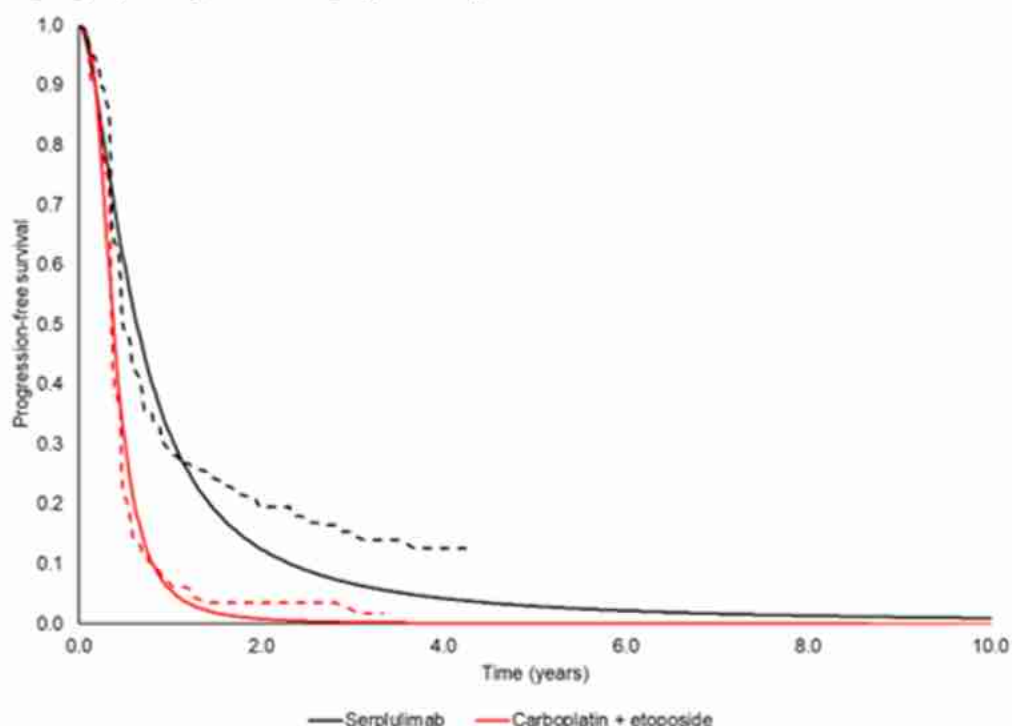
Model log-logistyczny wybrany do ekstrapolacji PFS w ramieniu z serplulimabem oraz w ramieniu z karboplatiną i etopozydem (grupa kontrolna) w analizie podstawowej został

przedstawiony Ryc. 5. Wpływ zastosowania ekstrapolacji PFS w ramieniu z serplulimabem, opartej na rozkładzie gamma uogólnionym - wskazanym jako najlepiej dopasowany na podstawie kryteriów AIC i BIC - został oceniony w ramach analizy wrażliwości.

Mimo, że dane dotyczące PFS z badania ASTRUM-005 są stosunkowo kompletne, istnieje niepewność co do trafności ekstrapolacji krzywej przeżycia poza zakres obserwacji badania.



Ryc. 5. Przebieg PFS wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych.



Do określenia efektów leczenia z zastosowaniem leczenia skojarzonego atezolizumabem (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) i durwalumabem (w skojarzeniu z pochodną platyny, cisplatyną lub karboplatiną, i etopozydem w fazie indukcji) wykorzystano dane indywidualnych pacjentów z krzywych Kaplana-Meiera poszczególnych badań komparatorów tj. odpowiednio IMpower 133 i CASPIAN.

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 (Tab. 4).

Tab. 4. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywych PFS z badań komparatorów.

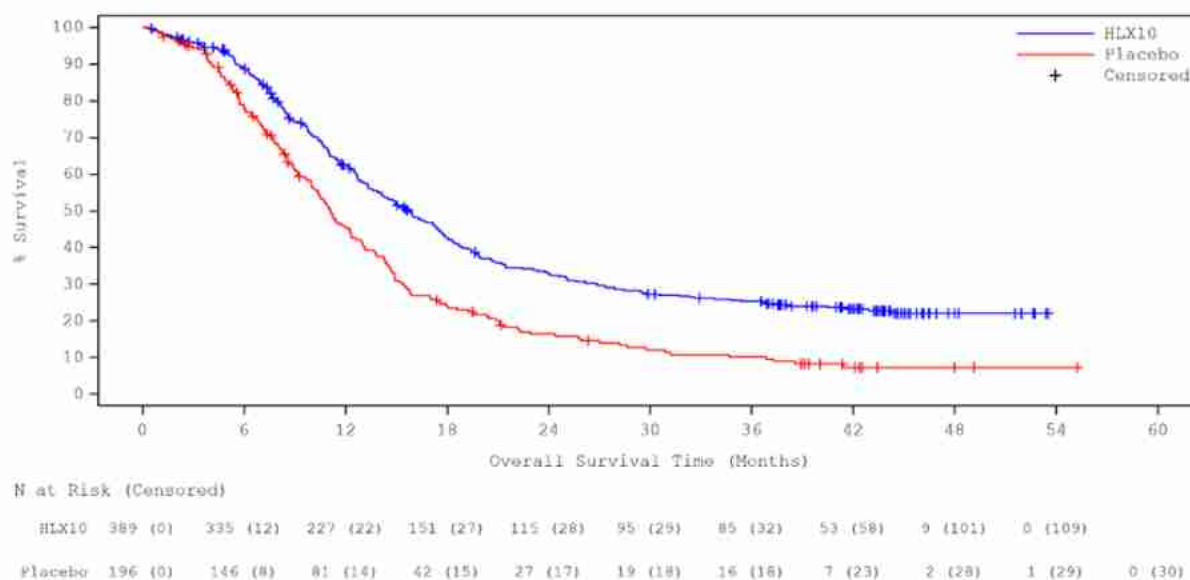
Model	Atezolizumab (IMpower)		Durwalumab (CASPIAN)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	1454,8	1458,1	2184,9	2188,5
Weibulla	1414,4	1421,0	2183,8	2191,0

Model	Atezolizumab (IMpower)		Durwalumab (CASPIAN)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Gamma	1402,6	1409,2	2176,5	2183,7
Log-normalny	1405,6	1412,2	2152,1	2159,3
Log-logistyczny	1380,0	1386,6	2123,1	2130,3
Uogólniony gamma	1400,8	1410,7	2152,2	2163,0
Gompertza	1445,5	1452,1	2179,5	2186,7

2.7.3 Przeżycie całkowite (OS)

Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT badania ASTRUM-005 została przedstawiona na Ryc. 6.

Ryc. 6. Przeżycie ogólne (OS) w populacji ITT badania (data odcięcia: 7 maja 2024 r.).



Pierwszym krokiem przy wyborze parametrycznego modelu przeżycia dla OS była ocena spełnienia założenia o proporcjonalnych hazardach (PHA) na podstawie danych z badania ASTRUM-005. Krzywe logarytmu skumulowanego hazardu dla obu ramion tego badania miały zbliżony przebieg - nie przecinały się ani nie rozchodziły - co sugeruje, że założenie proporcjonalności hazardów nie zostało naruszone. Innymi słowy, iloraz hazardów (HR) między grupami pozostaje stały w czasie. Jednak, jak wskazano w dokumencie NICE z 2025 roku, przy dostępności danych indywidualnych (na poziomie pacjenta), nie ma konieczności opierania się wyłącznie na założeniu proporcjonalnych hazardów (NICE 2025). W związku z tym uznano, że najbardziej adekwatnym rozwiązaniem będzie dopasowanie osobnych modeli parametrycznych dla każdego ramienia leczenia, ponieważ podejście to opiera się na mniejszej liczbie założeń.

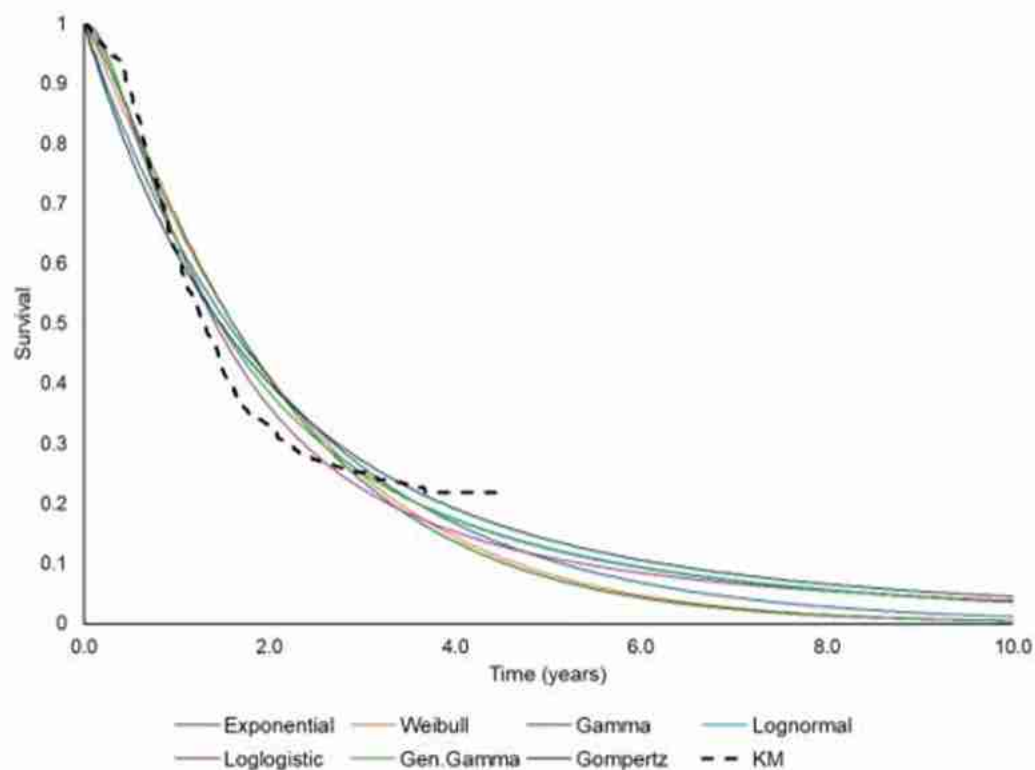
Podobnie jak w przypadku PFS, rozkłady parametryczne dla OS zostały ocenione pod kątem dopasowania do danych z badania z wykorzystaniem kryteriów AIC i BIC. Zgodnie z tymi kryteriami, najlepsze dopasowanie statystyczne zapewniła krzywa log-logistyczna, co przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS z badania ASTRUM-005.

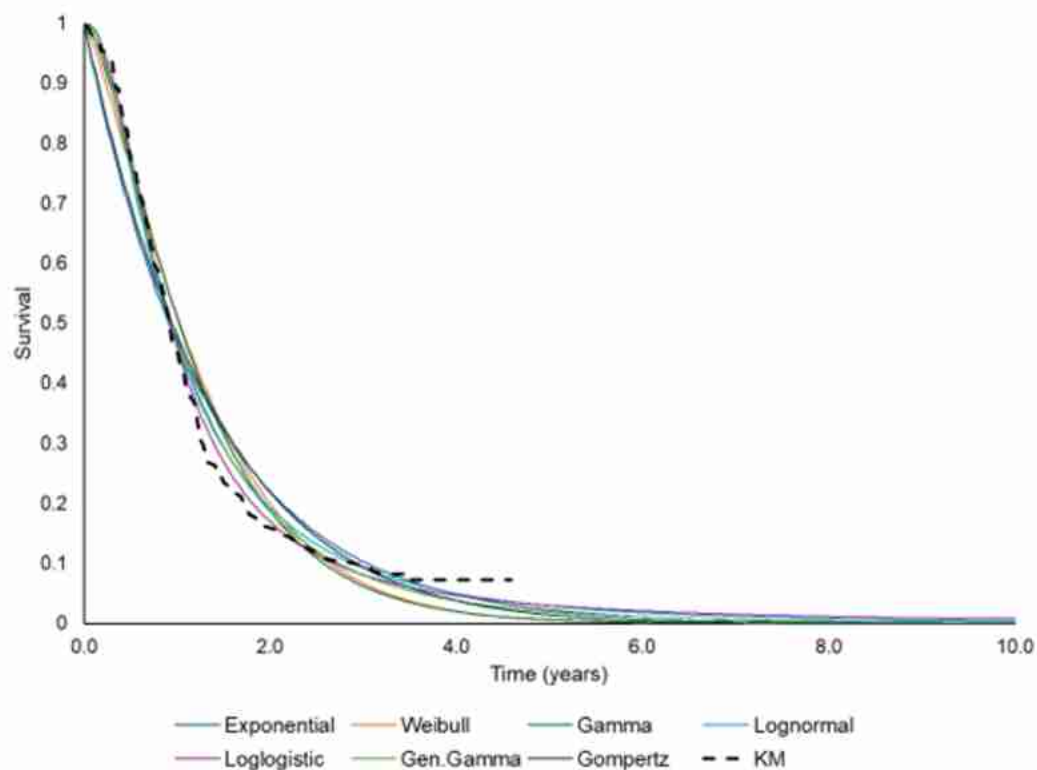
Model	Serplulimab		Placebo	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	3226,8	3230,8	1739,3	1742,6
Weibulla	3223,2	3231,1	1726,7	1733,2
Gamma	3216,2	3224,1	1718,8	1725,4
Log-normalny	3187,1	3195,0	1711,1	1717,7
Log-logistyczny	3176,5	3184,4	1699,6	1706,2
Uogólniony gamma	3189,0	3200,9	1711,1	1720,9
Gompertza	3225,7	3233,6	1740,7	1747,3

Poszczególne modele parametryczne dla OS w ramionach z serplulimabem i placebo, nałożone na odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera, zostały przedstawione odpowiednio na Ryc. 7 i Ryc. 8. Zarówno analiza statystyczna, jak i ocena wizualna wskazują, 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 zastosowano parametryczną ekstrapolację log-logistyczną dla obu grup leczonych.

Ryc. 7. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia ogólnego - Hetronify®.



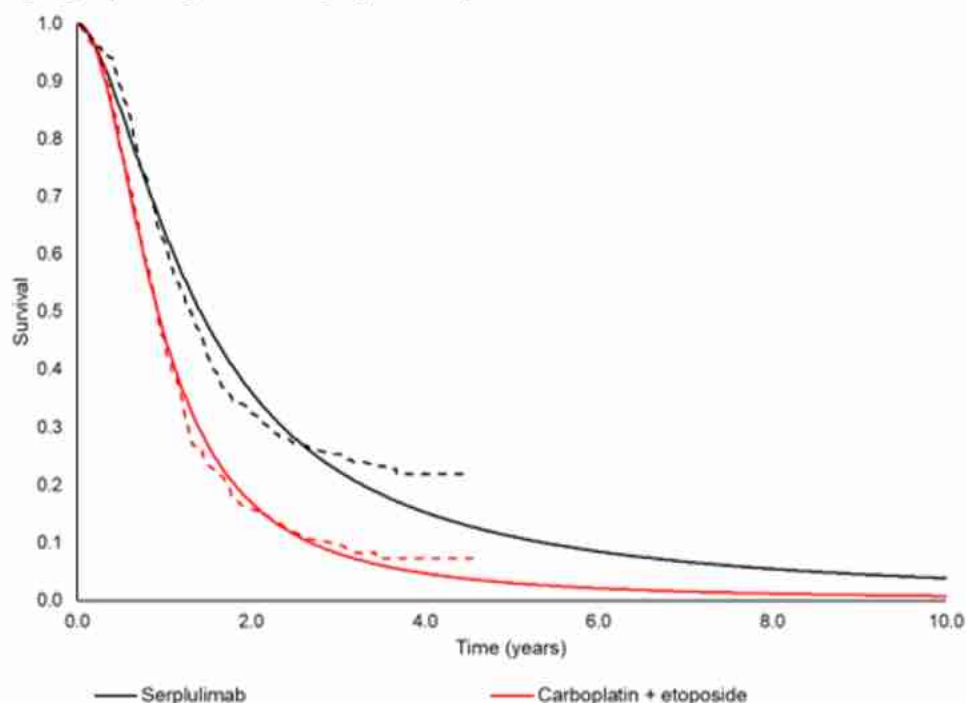
Ryc. 8. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia ogólnego - ramię grupy kontrolnej.



Model log-logistyczny wybrany do ekstrapolacji przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu z serplulimabem oraz w ramieniu z samą chemioterapią został przedstawiony na Ryc. 9.

Mimo, że dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) z badania ASTRUM-005 są stosunkowo kompletne, istnieje niepewność co do trafności ekstrapolacji krzywej przeżycia poza zakres obserwacji badania.

Ryc. 9. Przebieg OS wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych.



Do określenia efektów leczenia z zastosowaniem leczenia skojarzonego atezolizumabem (w skojarzeniu z karboplatiną oraz etopozydem w fazie indukcji) i durwalumabem (w skojarzeniu z pochodną platyny, cisplatyną lub karboplatiną, i etopozydem w fazie indukcji) wykorzystano dane indywidualnych pacjentów z krzywych Kaplana-Meiera z poszczególnych badań komparatorów tj. odpowiednio IMpower133 i CASPIAN.

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 (Tab. 6). Niemniej jednak, wybrana w modelu krzywa parametryczna z rozkładem log-logistycznym dla przeżycia ogólnego w ramieniu z durwalumabem przewiduje niższą śmiertelność niż w populacji ogólnej. W związku z tym, dla ramienia z durwalumabem, zdecydowano się na drugi model parametryczny, który uzyskał najniższe wartości kryteriów AIC i BIC - jest to model uogólniony gamma.

Tab. 6. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywych OS z badań komparatorów.

Model	Atezolizumab (IMpower)		Durwalumab (CASPIAN)	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	1526,2	1529,5	2383,8	2387,4
Weibulla	1500,1	1506,7	2383,4	2390,6
Gamma	1500,4	1507,0	2380,7	2387,9
Log-normalny	1521,8	1528,4	2378,7	2385,9
<u>Log-logistyczny</u>	<u>1500,1</u>	<u>1506,7</u>	<u>2360,9</u>	<u>2368,1</u>
<u>Uogólniony gamma</u>	1501,8	1511,8	<u>2374,2</u>	<u>2385,0</u>
Gompertza	1509,3	1515,9	2383,8	2390,9

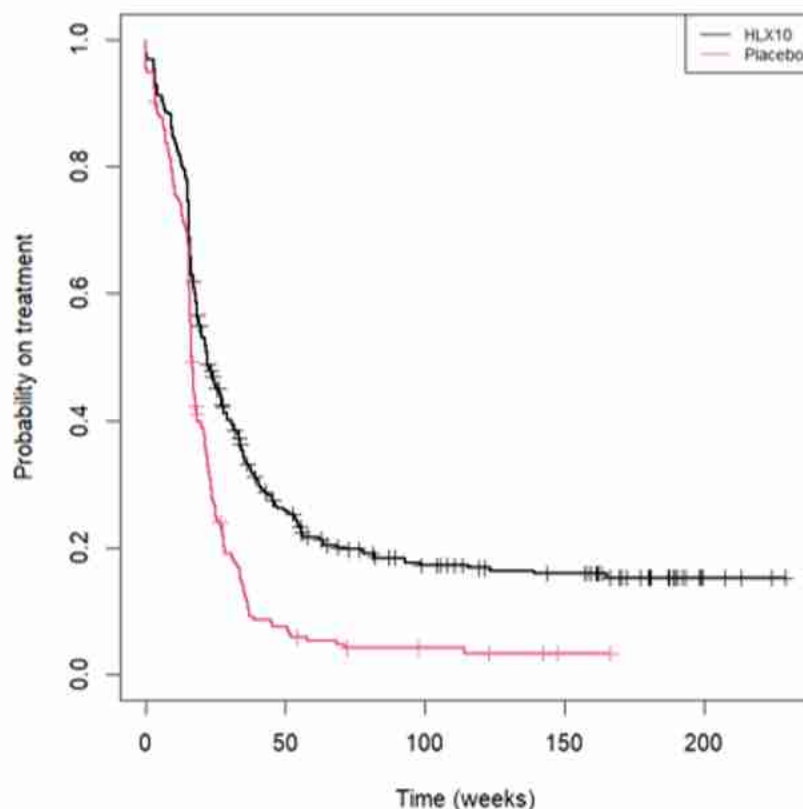
2.7.4 Czas do zakończenia leczenia (TTOT)

Krzywa Kaplana-Meiera dla TTOT (czasu do zakończenia leczenia) w populacji ITT badania ASTRUM-005 została przedstawiona na Ryc. 10. TTOT zdefiniowano na podstawie rzeczywistego czasu ekspozycji na leczenie (w tygodniach) w każdym ramieniu leczenia jako:

$$\frac{(\text{data zakończenia leczenia} - \text{data randomizacji} + 1)}{7}$$



Ryc. 10. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTOT w badaniu ASTRUM-005 (populacja ITT).



Pierwszym krokiem w wyborze parametrycznego modelu przeżycia dla TTOT była ocena spełnienia założenia o proporcjonalnych hazardach (PHA) na podstawie danych z badania ASTRUM-005. Podobnie jak w analizach PFS i OS, krzywe log-skumulowanego hazardu dla obu ramion miały zbliżony przebieg - nie rozchodziły się ani nie przecinały - co wskazuje, że założenie proporcjonalności hazardów nie zostało naruszone. Niemniej jednak, jak opisano w poprzednich podrozdziałach oraz zgodnie z dokumentem NICE z 2025 roku, przy dostępnych danych indywidualnych nie ma konieczności opierania się na tym założeniu (NICE 2025). W związku z tym uznano, że najbardziej adekwatnym podejściem będzie dopasowanie oddzielnych modeli parametrycznych dla każdego ramienia leczenia, ponieważ rozwiązanie to opiera się na mniejszej liczbie założeń.

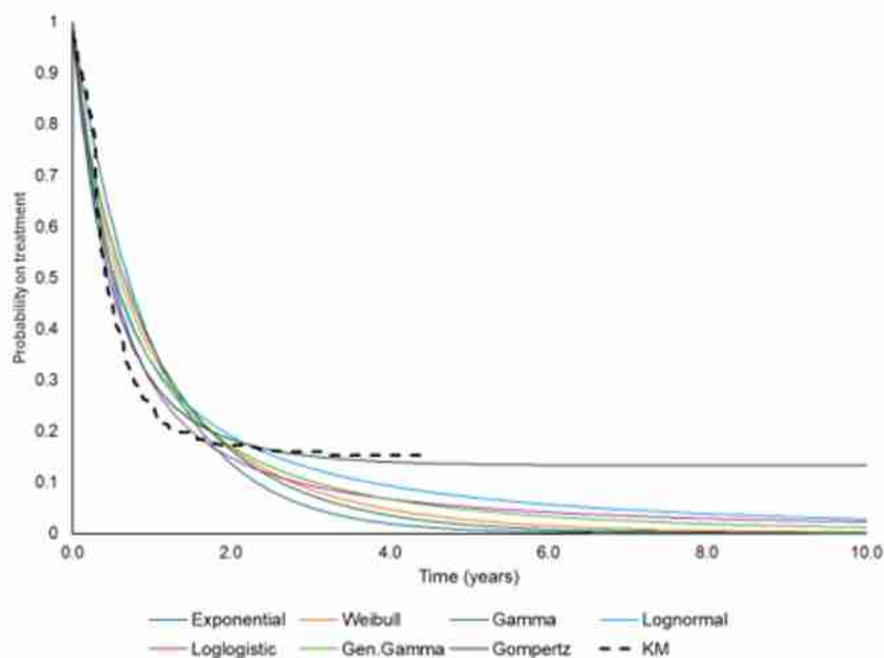
Podobnie jak w przypadku PFS i OS, rozkłady parametryczne zostały ocenione pod kątem dopasowania do danych z wykorzystaniem kryteriów AIC i BIC, przy czym niższe wartości tych kryteriów wskazują na lepsze statystyczne dopasowanie krzywej parametrycznej do danych z badania. Zgodnie z kryteriami AIC i BIC, najlepsze dopasowanie statystyczne zapewniła krzywa Gompertza, co przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej TTOT z badania ASTRUM-005.

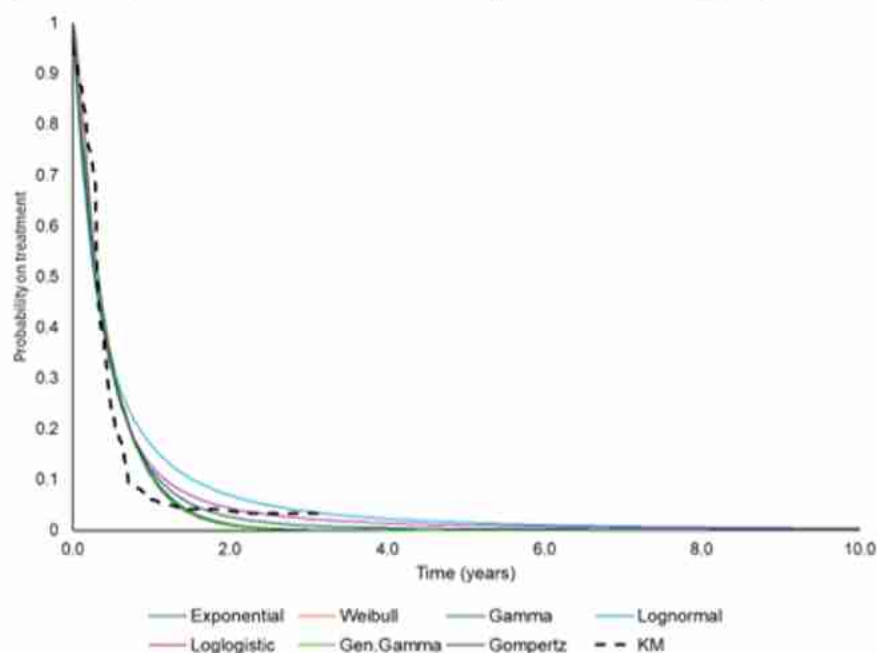
Model	Serplulimab		Placebo	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Wykładniczy	3097,9	3101,8	1536,9	1540,1
Weibulla	3063,8	3071,7	1538,5	1545,0
Gamma	3080,4	3088,4	1537,8	1544,3
Log-normalny	3043,8	3051,7	1591,5	1598,0
Log-logistyczny	2995,0	3002,9	1534,8	1541,3
Uogólniony gamma	3035,9	3047,8	1539,0	1548,8
Gompertza	2981,7	2989,6	1533,6	1540,1

Poszczególne modele parametryczne dla TTOT w ramionach z serplulimabem i placebo, nałożone na odpowiednie krzywe Kaplana-Meiera, zostały przedstawione odpowiednio na Ryc. 11 i Ryc. 12. Mimo, że model Gompertza uzyskał najlepsze dopasowanie statystyczne do danych z badania, ocena wizualna wykazała, że generuje on mało prawdopodobną ekstrapolację długoterminową poza okres obserwacji w ramieniu z serplulimabem. W związku z tym za najbardziej odpowiedni uznano model log-logistyczny, który uzyskał drugie najlepsze dopasowanie statystyczne. Jak opisano wcześniej przy analizie PFS, zgodnie z wytycznymi zawartymi w dokumencie NICE z 2025 roku, zaleca się stosowanie tego samego typu modelu w obu ramionach leczenia, stąd uznano, że najbardziej właściwe będzie zastosowanie ekstrapolacji log-logistycznej w obu grupach badanych (NICE 2025).

Ryc. 11. Dopasowanie rozkładów do danych TTOT - Hetronify®.

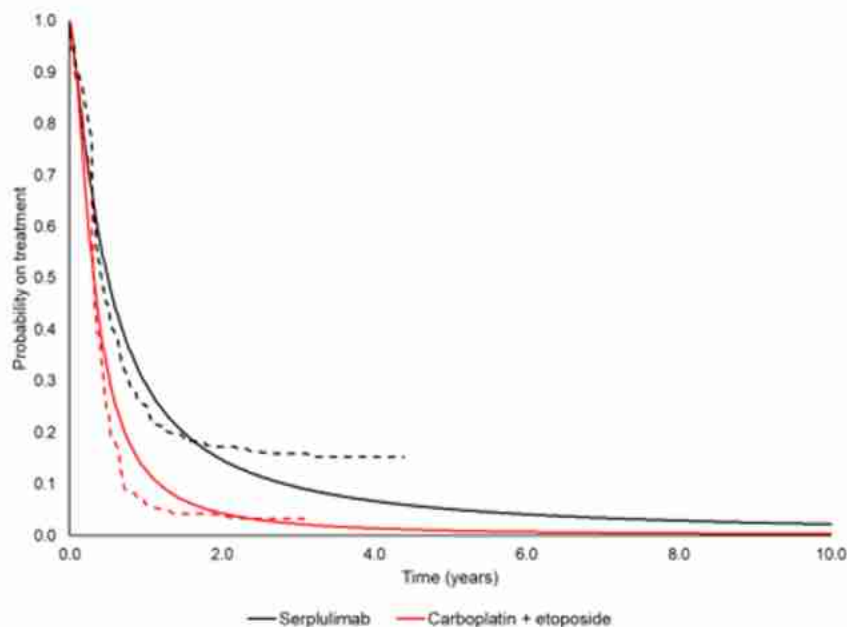


Ryc. 12. Dopasowanie rozkładów do danych TTOT - ramię grupy kontrolnej.



Model log-logistyczny wybrany do ekstrapolacji TTOT w ramieniu z serplulimabem oraz w ramieniu z karboplatiną i etopozydem (grupa kontrolna) w analizie podstawowej modelu zostały przedstawione na Ryc. 13.

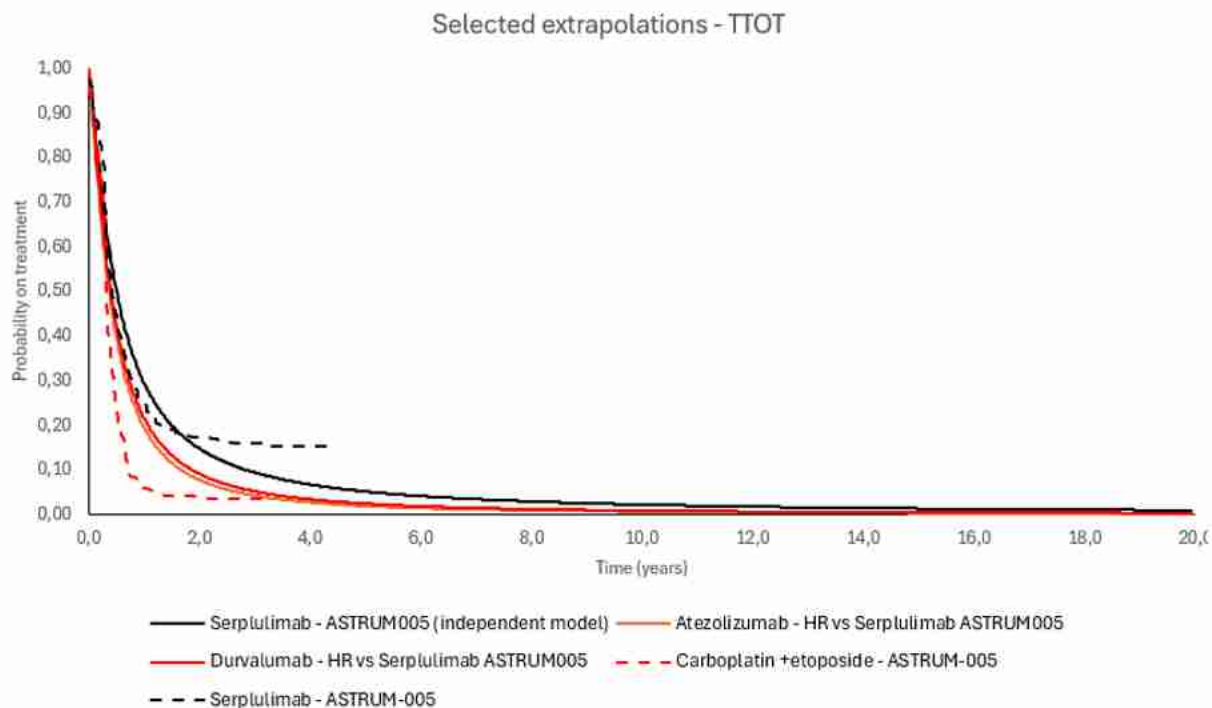
Ryc. 13. Przebieg TTOT wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych.



Ekstrapolacja TTOT dla ramienia zarówno z atezolizumabem jak i durwalumabem została wyprowadzona poprzez zastosowanie odwrotności ilorazu hazardu (HR) dla OS, uzyskanego z analizy MAIC, do wybranej krzywej ekstrapolacyjnej TTOT dla serplulimabu. Uznano, że HR dla OS jest bardziej odpowiedni niż HR dla PFS, ponieważ zarówno w badaniu IMpower133 jak i CASPIAN pacjenci mogli kontynuować leczenie po stwierdzeniu progresji choroby - aż do utraty korzyści klinicznej, pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów. Ekstrapolacja TTOT wyprowadzona poprzez zastosowanie odwrotności ilorazu hazardu (HR) dla PFS z analizy MAIC do wybranej krzywej ekstrapolacyjnej TTOT dla serplulimabu została przetestowana w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości. W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości testowano także ekstrapolację TTOT wyprowadzoną poprzez zastosowanie odwrotności ilorazu hazardu (HR) dla OS z metaanalizy sieciowej (NMA) do wybranej krzywej ekstrapolacyjnej TTOT dla serplulimabu.

Wybrana do analizy ekstrapolacja TTOT dla rozkładu log-logistycznego dla ramienia z serplulimabem oraz odpowiadająca jej ekstrapolacja dla ramienia z atezolizumabem i durwalumabem, oparta na odwrotności HR dla OS, zostały przedstawione na Ryc. 14. Z analizy wynika, że pacjenci leczeni serplulimabem spędzają więcej czasu na leczeniu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi atezolizumab czy durwalumab, co jest spójne z obserwowaną poprawą w zakresie przeżycia ogólnego, obserwowaną dla serplulimabu względem atezolizumabu i durwalumabu.

Ryc. 14. Przebieg TTOT wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla grup leczonych.



2.7.5 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 dotyczące zdarzeń niepożądanych z tego badania wyodrębniono z raportu NICE dla atezolizumabu (NICE 2020/TA638)). Częstość wystąpienia AE uzyskano z badania ASTRUM-005 z datą odcięcia na 13.06.2022 r.

Sposób uwzględnienia częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) w modelu różnił się od metody stosowanej w raportowaniu danych w badaniach klinicznych. Wynika to z faktu, że na potrzeby modelu ekonomicznego konieczne jest uwzględnienie możliwości wielokrotnego występowania danego AE, podczas gdy w badaniach klinicznych raportuje się jedynie jedno - najcięższe - wystąpienie danego AE na pacjenta, w celu określenia odsetka osób, u których wystąpiło przynajmniej jedno takie zdarzenie. Stąd też w modelu ekonomicznym prawdopodobieństwo wystąpienia AE oszacowano jako stosunek liczby zdarzeń niepożądanych do liczby pacjentotygodni narażenia na ryzyko. Łączny czas obserwacji wyniósł 23 367 pacjentotygodni (n=389) w ramieniu z serplulimabem oraz 9 595 pacjentotygodni (n=196) w ramieniu placebo.

W porównaniu z tygodniowym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowanym w badaniu atezolizumabu według danych z raportu NICE (NICE 2020/TA638), wartości uzyskane w badaniu ASTRUM-005 były istotnie wyższe niż w badaniu IMpower133 - zarówno w ramieniu z immunoterapią, jak i w ramieniu kontrolnym. Może to wskazywać na potencjalne różnice w charakterystyce populacji pacjentów między badaniami. Aby uwzględnić te różnice, w modelu obliczono prawdopodobieństwo wystąpienia AE w ramieniu

z atezolizumabem, stosując względną różnicę między ramionami atezolizumabu i karboplatyna-etopozyd z badania IMpower133 i odnosząc ją do prawdopodobieństwa wystąpienia AE w ramieniu karboplatyna-etopozyd z badania ASTRUM-005. Tygodniowe częstości zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu zestawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Tygodniowa częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Działanie niepożądane	Serplulimab/durwalumab* + karboplatyna + etopozyd (ASTRUM-005)	Karboplatyna + etopozyd (ASTRUM-005)	Atezolizumab + karboplatyna + etopozyd (IMpower133)
Anemia	0,0045	0,0057	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
Hipertriglicerydemia	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 neutrofili	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 są na podstawie częstości występowania AE w ramieniu serplulimabu z badania ASTRUM-005

2.7.6 Ryzyko zgonu

Śmiertelność ze względu na wiek liczono w oparciu o prawdopodobieństwo zgonu z opublikowanych przez GUS tablic trwania życia (GUS 2023; aneks 7.4) w stosunku do wejściowego wieku analizowanej kohorty pacjentów.

2.8 Koszty

2.8.1 Koszty leków

2.8.1.1 Koszty Hetronifly®

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie serplulimabu (Hetronifly®) skojarzonego z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji, a następnie w monoterapii, stosowanego w I linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w stadium rozległym, w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego (PL) B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)” i w ramach nowej grupy limitowej. Treść proponowanego programu lekowego zamieszczono w aneksie analizy wpływu na budżet (BIA 2025).

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje następujące opakowanie preparatu Hetronifly®:

- 1 fiolka 10 mL, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/mL.

Wnioskowana cena zbytu netto serplulimabu (Hetronifly®) wynosi [REDACTED]

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). Szczegółowe oszacowanie kosztów NFZ po wprowadzeniu mechanizmu RSS przedstawiono w Tab. 9.

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem dawkowania zalecana dawka to 4,5 mg/kg serplulimabu co 3 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. W przypadku podawania w skojarzeniu z chemioterapią, produkt leczniczy Hetronifly® należy podać jako pierwszy, a następnie chemioterapię tego samego dnia (ChPL Hetronifly). Zgodnie z protokołem badania oraz zapisem proponowanych zmian w PL B.6 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 lek Hetronifly® będą go stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTOT (ang. *Time to Off Treatment*) z badania ASTRUM-005.

Tab. 9. Koszty serplulimabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]	Dawka serplulimabu w opakowaniu [mg]	Koszt NFZ za opakowanie [zł]	Koszt NFZ za mg [zł]
Bez RSS								
Hetronifly (serplulimab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 mL	■	■	■	■	■	■	■	■
Z RSS								
Hetronifly (serplulimab), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 10 mL	■	■	■	■	■	■	■	■

2.8.1.2 Koszty chemioterapii

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji (cztery pierwsze cykle: na początku leczenia oraz w 3., 6. i 9. tyg.). Zgodnie z protokołem badania ASTRUM-005 karboplatyna podawana jest w dawce 5 mg/ml/min (AUC) (do 750 mg) w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle, a etopozyd w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2. i 3. cyklu. W badaniu atezolizumabu IMpower133 karboplatyna i etopozyd podawane były w identycznych dawkach jak w przypadku badania ASTRUM-005. Z kolei w badaniu durwalumabu CASPIAN chemioterapia składała się z etopozydu w dawce 80-100 mg/m² (podawane od 1. do 3. dnia każdego 21-dniowego cyklu) w skojarzeniu z karboplatiną (obszar pod krzywą 5-6 mg/ml na minutę) lub cisplatiną (w dawce 75-80 mg/m²), podawanymi w 1. dniu każdego cyklu. W modelu ekonomicznym za badaniem ASTRUM-005 przyjęto, że chemioterapię stanowi etopozyd w dawce 100 mg/m² podawany w dniach 1., 2. i 3. cyklu oraz karboplatyna w dawce 5 mg/ml/min (AUC) podawana w dniu 1. każdego cyklu, podawane przez maksymalnie 4 cykle.

Koszt za mg karboplatyny i etopozydu oszacowano na podstawie ostatnich dostępnych danych refundacyjnych tj. danych o refundacji leków za okres luty 2024 r. - styczeń 2025 r., ponieważ dane te odpowiadają cenom efektywnym leku (mogą zawierać RSS) (DGL 2025; Tab. 10). Wartość średniej powierzchni ciała, niezbędna do oszacowania potrzebnych dawek podania leków, uwzględniono w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z badania ASTRUM-005, opisanych w rozdziale 2.4.

W modelu ekonomicznym założono średnią intensywność dawek karboplatyny i etopozydu na poziomie odpowiednio 85,77% i 87,65%, zgodnie z badaniem ASTRUM-005.

Tab. 10. Koszt za mg karboplatyny i etopozyd (DGL 2025).

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Średnia intensywność dawki [%]	Liczba cykli leczenia	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
karboplatyna	5 mg/mL/min (AUC)	dożylnie	1 x na 3 tyg.	85,77%	4 cykle	0,24 zł	DGL 2025
etopozyd	100 mg/m ²	dożylnie	3 x na 3 tyg. (w dniach 1., 2. i 3. cyklu)	87,65%	4 cykle	0,16 zł	DGL 2025

2.8.1.3 Koszty atezolizumabu

Koszt atezolizumabu uzyskano na podstawie ostatnich dostępnych danych z Uchwał Rady NFZ oraz danych refundacyjnych DGL.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ atezolizumab (Tecentriq®) refundowany jest w trzech opakowaniach: 1 fiolka 20 ml, 1 fiolka 15 ml i 1 fiolka 14 ml, w ramach programu lekowego B.6 oraz programu lekowego B.5 (dotyczy wyłącznie opakowania 1 fiolka 20 ml).

Zgodnie z ChPL zalecana dawka atezolizumabu w leczeniu pierwszego rzutu w DRP w chorobie rozległej w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem wynosi 840 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 3 tygodnie lub 1680 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Tecentriq® powinien być podawany w pierwszej kolejności, jeśli jest podawany tego samego dnia. Leczenie kontynuowane jest do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do opanowania toksyczności (ChPL Tecentriq®). W badaniu klinicznym atezolizumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem w fazie indukcji w leczeniu DRP (IMpower133) atezolizumab podawano w dawce 1200 mg w 1. dniu każdego 21-dniowego cyklu. W związku z powyższym w modelu ekonomicznym uwzględniono dawkę atezolizumabu na poziomie 1200 mg co 3 tygodnie. Zgodnie z protokołem badania oraz zapisem w PL B.6 w modelu ekonomicznym przyjęto, że atezolizumab będzie stosowany w skojarzeniu z karboplatiną i etopozydem przez cztery pierwsze cykle (12 tygodni), a następnie w monoterapii. Założona średnia intensywność dawki wynosi 92,10% zgodnie z wnioskiem NICE dla atezolizumabu (NICE 2020/TA638). W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący lek Tecentriq® będą go stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTOT (ang. *Time to Off Treatment*) z badania IMpower 133.

Średni koszt za mg atezolizumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za 2024 rok oraz danych refundacyjnych DGL za okres od stycznia do grudnia 2024 r. (Uchwała Rady NFZ, DGL 2024). Do oszacowania liczby rozliczonych mg atezolizumabu wykorzystano dane z dwóch programów lekowych, w których jest on refundowany (Tab. 11). Średni koszt NFZ za mg atezolizumabu oszacowano w Tab. 12.

Tab. 11. Oszacowanie liczby rozliczonych mg atezolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w 2024 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.5.	Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych	3 135 577
B.6.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	16 018 372
SUMA		19 153 949

Tab. 12. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji atezolizumabu (DGL 2024).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-gru. 2024 r. [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
19 153 949	151 762 671,94	7,92

2.8.1.4 Koszty durwalumabu

Koszt durwalumabu uzyskano na podstawie ostatnich dostępnych danych z Uchwał Rady NFZ oraz danych refundacyjnych DGL.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ durwalumab (Imfinzi®) refundowany jest w dwóch opakowaniach: 1 fiolka 10 ml i 1 fiolka 2,4 ml, w ramach programu lekowego B.6 oraz programu lekowego B.5 (dotyczy wyłącznie opakowania 1 fiolka 10 ml).

Zgodnie z ChPL zalecana dawka durwalumabu w leczeniu rozległego DRP wynosi 1500 mg (pacjenci z masą ciała 30 kg lub mniejszą muszą otrzymać lek w dawce dostosowanej do masy ciała, równoważnej dawce 10 mg/kg co 2 tygodnie lub 20 mg/kg co 4 tygodnie produktu leczniczego Imfinzi® w monoterapii, aż masa ciała wzrośnie powyżej 30 kg) w skojarzeniu z chemioterapią co 3 tygodnie (21 dni) przez 4 cykle, a następnie 1500 mg co 4 tygodnie w monoterapii. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych (ChPL Imfinzi).

W badaniu klinicznym durwalumabu stosowanego w skojarzeniu z karboplatiną lub cisplatiną i etopozydem w fazie indukcji w leczeniu DRP (CASPIAN) durwalumab podawano w dawce 1500 mg co 3 tygodnie, a następnie durwalumab w dawce podtrzymującej 1500 mg co 4 tygodnie. W modelu ekonomicznym także uwzględniono dawkę durwalumabu na poziomie 1500 mg, stosowaną początkowo co 3 tygodnie (przez pierwsze cztery cykle), a następnie co 4 tygodnie. Zgodnie z protokołem badania oraz zapisem w PL B.6 w modelu ekonomicznym przyjęto, że durwalumab będzie stosowany w skojarzeniu z chemioterapią przez cztery pierwsze cykle (12 tygodni), a następnie w monoterapii. Założona średnia intensywność dawki wynosi 92,10% zgodnie z wnioskiem NICE dla atezolizumabu (NICE 2020/TA638). W modelu ekonomicznym pacjenci stosujący lek Imfinzi® będą go stosowali zgodnie z przebiegiem krzywej TTOT (ang. *Time to Off Treatment*) z badania CASPIAN.

Średni koszt za mg durwalumabu oszacowano na podstawie danych z Uchwał Rady NFZ za 2024 rok oraz danych refundacyjnych DGL za okres od stycznia do grudnia 2024 r. (Uchwała Rady NFZ, DGL 2024). Do oszacowania liczby rozliczonych mg durwalumabu wykorzystano dane z dwóch programów lekowych, w których jest on refundowany (Tab. 13). Średni koszt NFZ za mg atezolizumabu oszacowano w Tab. 14.

Tab. 13. Oszacowanie liczby rozliczonych mg durwalumabu refundowanego w ramach programów lekowych w 2024 r. (Uchwała Rady NFZ).

Nr PL	Nazwa PL	Liczba rozliczonych mg
B.5.	Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego lub raka dróg żółciowych	405 630
B.6.	Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	12 683 024
SUMA		13 088 654

Tab. 14. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji durwalumabu (DGL 2024).

Suma mg [mg]	Kwota refundacji za okres sty.-gru. 2024 r. [zł]	Średni koszt NFZ za mg [zł]
13 088 654	137 513 546,54	10,51

2.8.2 Koszty podania

Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład analizowanych schematów leczenia wymagają infuzji dożylniej, w związku z czym w analizie założono podanie leków w warunkach hospitalizacji jednodniowej.

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca ubiega się o finansowanie leku Hetronifly® w ramach programu lekowego, jako koszty jego podania wraz z leczeniem skojarzonym w postaci chemioterapii tj. karboplatyny w dniu 1. każdego cyklu przez maksymalnie 4 cykle oraz etopozydu w dniach 1., 2. i 3. cyklu przez maksymalnie 4 cykle uwzględniono koszty rozliczane w ramach świadczenia „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”. W Tab. 15 oszacowano koszty świadczenia (Zarządzenie Nr 20/2025/DGL ujedn.).

Z uwagi na fakt, że komparatory w postaci atezolizumabu i durwalumabu, podawane w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji a następnie stosowane w monoterapii, uwzględnione w analizie ekonomicznej są refundowane w PL B.06, koszty podania dla tych schematów leczenia również rozliczane będą jako świadczenie „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (Tab. 15).

Chemioterapia podawana poza programem lekowym będzie rozliczana w ramach świadczenia „Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”. W Tab. 16 oszacowano koszty świadczenia (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 11/2025/DGL ujedn.).

Koszty hospitalizacji jednodniowej naliczano 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).

Szczegóły dotyczące kosztów podania leków w poszczególnych schematach przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 15. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem Nr 20/2025/DGL ujedn.

Kod	Nazwa	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [zł]
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	861,49

Przy założeniu 1 punkt =1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego w zakresie programu lekowego - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej; por. Tab. 58, aneks 7.3

Tab. 16. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 11/2025/DGL (ujedn.)

Kod	Nazwa	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	690,30

Przy założeniu 1 punkt =1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego w zakresie chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym; por. Tab. 59, aneks 7.3

Tab. 17. Koszt podania leków w analizowanych schematach leczenia.

Leczenie	Liczba dni podania leku/cykl	Koszt podania leków/dzień [zł]	Koszt/cykl [zł]
Serplulimab + etopoyzd + karboplatyna	Cykle 1-4: 3 Cykl 5 i kolejne: 1	861,49	Cykle 1-4: 2 584,48 Cykl 5 i kolejne: 861,49
Atezolizumab + etopoyzd + karboplatyna	Cykle 1-4: 3 Cykl 5 i kolejne: 1	861,49	Cykle 1-4: 2 584,48 Cykl 5 i kolejne: 861,49
Durwalumab + etopoyzd + karboplatyna	Cykle 1-4: 3 Cykl 5 i kolejne: 1	861,49	Cykle 1-4: 2 584,48 Cykl 5 i kolejne: 861,49
Etopoyzd + karboplatyna	3	690,30	2 070,90

2.8.3 Koszty monitorowania

2.8.3.1 Diagnostyka i monitorowanie w PL

Wnioskodawca ubiega się o finansowanie serplulimabu w trybie refundacji leku w ramach obowiązującego programu lekowego B.6. „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. W związku z powyższym w modelu ekonomicznym założono, że koszty monitorowania chorych zakwalifikowanych do leczenia w PL będą równe ryczałtowi za diagnostykę w PL B.6. Oszacowanie tego kosztu przedstawiono w Tab. 18.

Na podstawie harmonogramu monitorowania w zapisie programu lekowego B.6 oceniono, 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.

Tab. 18. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6 (Zarządzenie 129/2024/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Ryczałt roczny [pkt]	Koszt roczny [zł]
5.08.08.0000011	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	3 927,00 zł	6 950,79 zł

Przy założeniu 1 punkt =1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego w zakresie programu lekowego - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej; por. Tab. 58, aneks 7.3

2.8.3.2 Monitorowanie leczenia chemioterapią

Monitorowanie leczenia etopozydem i karboplatiną odbywa się w ramach świadczenia: „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” (Tab. 19). Zgodnie z zarządzeniem monitorowanie to odbywa się nie częściej niż raz na miesiąc i nie rzadziej niż raz na 3 miesiące. Biorąc pod uwagę to, że 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).

Tab. 19. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 11/2025/DGL ujedn.).

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [pkt]	Koszt [zł]
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	482,93

Przy założeniu 1 punkt = 1,79 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego w zakresie onkologii; por. Tab. 62, aneks 7.3)

2.8.3.3 Monitorowanie po zakończeniu leczenia

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 (Tab. 20).

Tab. 20. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 23/2025/DSOZ ujedn.)

Kod	Nazwa świadczenia	Wycena [pkt]	Koszt [zł]
5.30.00.0000012	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00	79,38

Przy założeniu 1 punkt = 1,80 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej świadczenia w zakresie onkologii; por. Tab. 63, aneks 7.3)

2.8.4 Koszty terapii w kolejnych liniach leczenia

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 zdecydowano biorąc pod uwagę zapisy PL 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).

W analizie ekonomicznej dla atezolizumabu w kolejnej linii leczenia DRP uwzględnione zostały trzy najczęstsze schematy chemioterapii stosowane w badaniu atezolizumabu IMpower133 tj. skojarzenie platyny z etopozydem, topotekan w monoterapii i schemat CAV

(cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna) (AE Tecentriq 2019). Z kolei w analizie ekonomicznej dla durwalumabu w omawianym wskazaniu uwzględniono dwie najczęstsze terapie stosowane w badaniu durwalumabu CASPIAN w kolejnych liniach leczenia, tj. topotekan w monoterapii oraz skojarzenie etopozydu z platyną.

Z wytycznych PTOK z 2022 roku wynika, że u chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia leczenia, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii (1,5 mg/m² dożylnie - dzień 1.-5., co 21 dni). W wytycznych PTOK wspomina się także o schematach CAE (cyklofosfamid, doksorubicyna i etopozyd) lub CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna), w przypadku których zaznacza się, że szansa uzyskania odpowiedzi na leczenie drugiej linii u pacjentów bez odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie z wykorzystaniem schematu zawierającego etopozyd i cisplatynę lub z remisją trwającą krócej niż 3 miesiące, jest niewielka (PTOK 2022).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, a także analizami ekonomicznymi dla komparatorów w niniejszej analizie w ramach leczenia w kolejnej linii uwzględniono: ponowne zastosowanie pierwotnego schematu leczenia tj. chemioterapii opartej na etopozydzie i karboplatynie (przyjęto założenie wykluczające ponowne zastosowanie immunoterapii), monoterapię topotekaniem oraz schemat CAV.

Koszty chemioterapii zostały obliczone na podstawie przyjętych schematów dawkowania oraz jednostkowych kosztów za mg substancji czynnej (Tab. 24). Leki uwzględniane w ramach chemioterapii są obecnie refundowane w ramach katalogu chemioterapii (Obwieszczenie MZ). Schematy dawkowania leków przyjęto na podstawie zapisów w ChPL dla tych leków, wytycznych PTOK lub na podstawie protokołów odpowiednich badań (dane zamieszczone w modelu ekonomicznym). Średni koszt za mg substancji czynnych wchodzących w skład schematów chemioterapii oszacowano na podstawie ostatnich dostępnych danych refundacyjnych tj. danych o refundacji leków za okres luty 2024 r. - styczeń 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 serplulimabu ASTRUM-005 172 (44,2%) i 85 (43,4%) pacjentów odpowiednio w ramieniu serplulimabu z chemioterapią i samej chemioterapii otrzymało terapie kolejnych linii (data ocięcia danych: 22.10.2021). Udziały wybranych schematów chemioterapii przeskalowano tak, aby sumowały się do 100% (Tab. 21). 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 skojarzonych z chemioterapią (wg ASTRUM-005).

W ramach kosztów leczenia kolejnej linii zostały również uwzględnione koszty podania leków. Jako koszt podania chemioterapii uwzględniono świadczenie „Hospitalizację jednego dnia związaną z podaniem leku z części A katalogu leków” (Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 11/2025/DGL ujedn.). Koszt świadczenia oszacowano w Tab. 16.

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

- przez 3 dni w trakcie otrzymywania chemioterapii w postaci etopozydu i karboplatyny,
- przez 1 dzień w cyklu podczas leczenia schematem CAV,

- przez 5 dni w cyklu podczas leczenia topotekaniem.

Szczegóły dotyczące kosztów podania leków w poszczególnych schematach przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 21. Chemioterapia stosowana w kolejnych liniach leczenia.

Terapie	Serplulimab + ChT	ChT	Źródło
Terapie aktywne stosowane po progresji lub przerwaniu leczenia, %	44,2%	43,4%	ASTRUM-005
Udział terapii stosowanych w kolejnych liniach leczenia*			
Etopozyd + karboplatyna	81,7%	83,6%	ASTRUM-005
Topotekan	14,3%	16,4%	ASTRUM-005
CAV	4,0%	0,0%	ASTRUM-005

*udziały wybranych przeskalowano tak, aby sumowały się do 100%

Tab. 22. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 11/2025/DGL (ujedn.)

Kod	Nazwa	Wartość punktowa [pkt]	Koszt [zł]
5.08.05.0000175	Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	690,30

Przy założeniu 1 punkt = 1,77 zł (jest to wycena punktu na podstawie wycen dla świadczenia szpitalnego w zakresie chemioterapii w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym; por. Tab. 59, aneks 7.3

Tab. 23. Koszt podania leków w kolejnej linii leczenia.

Leczenie	Liczba dni podania leku/cykl	Koszt podania leków/dzień [zł]	Koszt/cykl [zł]
Etopozyd + karboplatyna	3	690,30	2 070,90
Topotekan	5	690,30	3 451,50
CAV	1	690,30	690,30

Tab. 24. Koszt za mg substancji czynnych stosowanych w kolejnej linii leczenia (DGL 2025, Przetargi).

Substancja czynna	Dawka	Sposób podania	Dawkowanie	Koszt NFZ za mg [zł]	Źródło
karboplatyna	5 mg/mL/min (AUC)	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,24 zł	DGL 2025
etopozyd	100 mg/m ²	dożylnie	3 x na 3 tyg. (w dniach 1., 2. i 3. cyklu)	0,16 zł	DGL 2025
cyklofosfamid	1000 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,05 zł	DGL 2025
doksorubicyna	50 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	0,69 zł	DGL 2025
winkrystyna	1,4 mg/m ²	dożylnie	1 x na 3 tyg.	30,60 zł	Przetargi
topotekan	1,5 mg/m ²	dożylnie	dzień 1.-5., co 3 tyg.	74,42 zł	Przetargi

2.8.5 Koszty PCI

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszt profilaktycznego napromienienia czaszki (ang. *prophylactic cranial irradiation*, PCI), którego stosowanie wskazywane jest między innymi przez wytyczne PTOK z 2022 roku wśród chorych leczonych z powodu rozległego DRP z odpowiedzią po chemioterapii lub radiochemioterapii (PTOK 2022).

W badaniu serplulimabu ASTRUM-005 nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania PCI wśród chorych leczonych z powodu DRP. Analizie poddano zatem badania kliniczne komparatorów tj. atezolizumabu (IMpower133) i durwalumabu (CASPIAN). Wyniki analizy wskazały, że 10,9% i 8,2% pacjentów odpowiednio z badania IMpower133 i CASPIAN stosowało PCI (w badaniu CASPIAN PCI stosowane było wyłącznie w ramieniu komparatora). W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto średnią z dwóch odsetków pacjentów stosujących PCI w badaniach komparatorów tj. na poziomie 9,6% (Tab. 25).

Tab. 25. Odsetek pacjentów stosujących PCI.

Parametr	Odsetek chorych poddanych PCI	Źródło danych
Pacjenci otrzymujący PCI z badania atezolizumabu	10,9%	IMpower133
Pacjenci otrzymujący PCI z badania durwalumabu	8,2%	CASPIAN
Średnia arytmetyczna (wartość przyjęta w modelu ekonomicznym)	9,6%	IMpower133, CASPIAN, średnia arytmetyczna

W modelu 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 Narodowym Funduszem Zdrowia (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 zł. Średni koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł 10 387,12 zł. Po skorygowaniu tej kwoty o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2016-2024, ostateczny koszt radioterapii oszacowano na 15 705,26 zł (Tab. 26).

Tab. 26. Koszt PCI.

Kategoria	Koszt	Źródło danych
PCI	15 705,26*	AE Imfinzi 2021, AE Tecentriq 2019, Dylewska 2016

średni koszt radioterapii, tj. 10 387,12 PLN, skorygowany o skumulowany indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2016-2024 (GUS 2025)

2.8.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

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 (dane dotyczące zdarzeń niepożądanych z tego badania wyodrębniono z raportu NICE dla atezolizumabu; NICE 2020/TA638). Koszty AE w modelu naliczane były wówczas, gdy pacjenci byli w trakcie leczenia. Szczegóły dotyczące częstości wystąpienia AE w modelu przedstawiono w podrozdziale 2.7.5.

W Tab. 27 zestawiono oszacowania kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (NFZ 2023).

Tab. 27. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).

Działanie niepożądane	Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
Anemia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Biegunka	F46	Choroby jamy brzusznej	3 574,17
Zmęczenie	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji		0,00
Gorączka neutropeniczna	S52	Niedobory odporności inne niż HIV/AIDS	3 655,14
Hiperglikemia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Nadciśnienie	E88	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	4 656,75
Hipertriglicerydemia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Hipokalcemia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Hipokaliemia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*

	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Hiponatremia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Reakcja związana z infuzją	Nie wiąże się z koniecznością hospitalizacji		0,00
Leukopenia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Zmniejszona liczba limfocytów	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Neutropenia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Zmniejszona liczba neutrofili	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Pancytopenia	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Zmniejszona liczba płytek krwi	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Zapalenie płuc	D17	Ropień płuc, ropowica	27 088,19**

	D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	
	D47	Zapalenie płuc z PW	
	D48	Zapalenie płuc bez PW	
Małopłytkowość	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	
Wymioty	F46	Choroby jamy brzusznej	3 574,17
Zmniejszona liczba białych krwinek	S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	10 883,80*
	S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	
	S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	

* średnia ważona; waga została oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji dla każdej z trzech grup JGP w 2023 roku (Tab. 28)

** średnia ważona; waga została oszacowana na podstawie liczby hospitalizacji dla każdej z trzech grup JGP w 2023 roku (Tab. 29)

Tab. 28. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, hiperglikemia, hipertriglicerydemia, hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów, neutropenia, zmniejszona liczba neutrofili, pancytopenia, zmniejszona liczba płytek krwi, małopłytkowość i zmniejszona liczba białych krwinek na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).

Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Liczba wystąpień/liczba hospitalizacji	Udział	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	13,8%	1 247,60
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 DNIA	67 076	47,4%	6 742,47
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 DNI	55 077	38,9%	19 338,70
Średni koszt hospitalizacji; średnia ważona liczbą wystąpień w 2023 r.				10 883,80

Tab. 29. Koszt zdarzenia niepożądanego: zapalenie płuc (NFZ 2023).

Nr grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Liczba wystąpień/liczba hospitalizacji	Udział	Średnia wartość hospitalizacji [zł]
D17	Ropień płuc, ropowica	3 902	7,2%	11 144,57
D18	Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	25 070	46,1%	8 987,33
D47	Zapalenie płuc z PW	1	0,0%	2 595,24
D48	Zapalenie płuc bez PW	25 467	46,8%	4 360,05
Średni koszt hospitalizacji; średnia ważona liczbą wystąpień w 2023 r.				27 088,19

2.8.7 Koszty opieki terminalnej

Koszty opieki w fazie terminalnej zestawiono w Tab. 30. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo w ostatnim cyklu życia pacjenta.

Koszt oszacowano na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca z 2023 roku (Hospicjum 2023). Uwzględniono opiekę domową i hospicyjną. Pominęto opiekę paliatywną w formie porad w poradni opieki paliatywnej, gdyż zgodnie z informacją w sprawozdaniu opieka ta dotyczy pacjentów nie będących w fazie terminalnej. Brano pod uwagę dane dla dorosłych pacjentów. Założono, że każdy pacjent w stanie terminalnym zostanie objęty opieką hospicyjną.

Koszty opieki w hospicjum stacjonarnym obliczono dla pacjentów żywionych w tradycyjny sposób, z uwagi na trudność określenia odsetka pacjentów wymagających żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego.

Koszt świadczeń w opiece paliatywnej obliczono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ oraz wyceny punktowej na podstawie informatora o zawartych umowach NFZ (Tab. 31; por. rozdział 7.3).

Tab. 30. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2023 (Hospicjum 2023).

Świadczenie	Liczba osobodni w 2023	Liczba pacjentów objętych opieką	Średnia liczba osobodni na pacjenta	Odsetek pacjentów korzystających ze świadczeń w 2023 roku [%]	Średni koszt dla jednego pacjenta [zł]*
Domowa opieka hospicyjna	83 497	846	99	90%	11 674
Opieka stacjonarna	9 252	301	31	10%	24 271
Średni koszt opieki paliatywnej w fazie terminalnej ważony udziałem korzystających z danej formy opieki (zaokrąglono do drugiego miejsca po przecinku)					12 930,73

* oszacowany jako średnia liczba osobodni na pacjenta pomnożona razy koszt osobodnia

Tab. 31. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ [Zał. 1]).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu*	Koszt [zł]
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień	7,19	789,62 zł
5.15.00.0000149	Osobodzień w hospicjum domowym	osobodzień	1,08	118,28 zł

*Taryfa uwzględniona na podstawie załącznika do Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 28 marca 2024 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna oraz załącznika do Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 28 marca 2024 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej.

Wycena punktu na podstawie wycen dla opieki paliatywnej i hospicyjnej - świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym przy założeniu 1 punkt = 109,82 zł; por. Tab. 60, aneks 7.3

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostka	Wycena punktu*	Koszt [zł]
-----------------	-------------------	-----------	----------------	------------

Wycena punktu na podstawie wycen dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w hospicjum domowym przy założeniu 1 punkt = 109,52 zł; por. Tab. 61, aneks 7.3

2.9 Użyteczności stanu zdrowia

W modelu ekonomicznym 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).

W badaniu ASTRUM-005 kwestionariusz EQ-5D-5L wypełniany był przez pacjentów podczas każdej zaplanowanej wizyty (Cheng 2022). Łącznie 585 pacjentów wypełniło kwestionariusz EQ-5D-5L na początku badania. W sumie w ramach badania ASTRUM-005 zebrano 3 378 pomiarów. Zgodnie z wytycznymi NICE, wartości użyteczności nie zostały obliczone bezpośrednio na podstawie zestawu wartości EQ-5D-5L. Zamiast tego, odpowiedzi z formularzy EQ-5D-5L zostały przekształcone na odpowiadające im wartości w zestawie EQ-5D-3L, korzystając z funkcji mapowania opracowanej przez *Decision Support Unit* (DSU). Funkcja ta została opracowana na podstawie zbioru danych EEPRU i zaproponowana przez Hernández-Alava i Pudney (Hernández-Alava 2017) oraz rozwinięta w późniejszej pracy (Hernández-Alava 2023).

Wyznaczenie wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu ekonomicznym może zostać oparte na trzech podejściach:

- statusu progresji choroby (ang. *progression status*),
- statusu progresji choroby i statusu leczenia (w trakcie lub po zakończeniu leczenia, ang. *progression status by on/off treatment*),
- „bliskości zgonu” i statusu leczenia (w trakcie lub po zakończeniu leczenia, ang. *proximity to death by on/off treatment*).

Zgodnie z dokumentem NICE dla atezolizumabu (NICE 2020/TA638), wyróżniono cztery podstany „bliskości zgonu”, które służą jako przybliżenie czasu do zgonu pacjenta w celu uchwycenia jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL):

- ≤5 tygodni przed śmiercią,
- 5 do ≤15 tygodni przed śmiercią,
- 15 do ≤30 tygodni przed śmiercią,
- 30 tygodni przed śmiercią.

Kategorie te zostały dodatkowo podzielone według statusu leczenia: w trakcie leczenia (*on-treatment*) i po zakończeniu leczenia (*off-treatment*), tworząc łącznie 8 kategorii. Zgodnie z dokumentem NICE (NICE 2020/TA638), do oszacowania wartości użyteczności w każdej

z tych kategorii zastosowano mieszany model liniowy. Dane pacjentów, którzy żyli w momencie odcięcia danych, zostały uwzględnione w kategorii >30 tygodni przed śmiercią, jeśli mieli co najmniej 30 tygodni obserwacji po wypełnieniu kwestionariusza EQ-5D. Model został dostosowany do wartości EQ-5D na początku badania oraz „bliskości zgonu”. Wartości użyteczności stanów zdrowia obliczono metodą średnich najmniejszych kwadratów (*least-square means*). Istnieje jednak kilka ograniczeń związanych z wykorzystaniem modelowego podejścia do szacowania wartości użyteczności w oparciu o „bliskość zgonu”, co zostało podkreślone przez NICE w ocenie technologii lekowej TA638 dotyczącej atezolizumabu. Podejście to wprowadza zależne od czasu zakłócenia (ang. *confounding*), ponieważ zmienne po rozpoczęciu leczenia takie jak „bliskość zgonu” są same w sobie zależne od leczenia. Powoduje to potencjalne zakłócenia, ponieważ dana zmienna pełni zarówno rolę predyktora, jak i rezultatu interesującego efektu (NICE 2020/TA638). W związku z powyższym podejście to nie zostało zastosowane w niniejszej analizie.

Wartości użyteczności 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.

Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia (on/off treatment) została oszacowana z uwzględnieniem zarówno statusu leczenia (w trakcie/po leczeniu), jak i statusu progresji, przy użyciu modelu liniowego z efektami mieszanego. Zmiennymi były: wartość EQ-5D na początku badania, status progresji oraz status leczenia. Podejście to testowano w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Oszacowane użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji wg dwóch podejść testowanych w modelu przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. 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 (<i>on-treatment</i>)	
Przed progresją	
Po progresji	
Po zakończeniu leczenia (<i>off-treatment</i>)	
Przed progresją	
Po progresji	

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego poszukiwano 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.

Odnaleziony zestaw użyteczności przytoczono w Tab. 33. 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 zdecydowano się przetestować w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Tab. 33. Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego zestawu użyteczności.

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

* dotyczy populacji w rozległym stadium DRP

** na podstawie publikacji przyjęto średni dekrement 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 autorami raportu NICE dla atezolizumabu (NICE 2020/TA638) przyjęto te same wartości dekrementów użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Autorzy modelu rozważali dwa alternatywne podejścia do uwzględnienia wpływu zdarzeń niepożądanych (AEs) na jakość życia związanej ze zdrowiem (HRQoL):

- podejście 1: Założenie, że wartości użyteczności stanu zdrowia w analizie podstawowej niedoszacowują wpływu zdarzeń niepożądanych, a zatem konieczne jest dodatkowe uwzględnienie dekrementów użyteczności związanych z AEs, aby właściwie oszacować ich negatywny wpływ.
- podejście 2: Założenie, że wpływ zdarzeń niepożądanych został już ujęty w wartościach użyteczności stanu zdrowia poprzez wyniki kwestionariuszy EQ-5D wypełnianych przez pacjentów; dalsze uwzględnienie dekrementów użyteczności mogłoby wówczas prowadzić do podwójnego liczenia tego samego efektu.

Autorzy modelu przyjęli podejście pierwsze tj. włączono korektę o dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

W celu obliczenia wartości dekrementów użyteczności:

- dla każdego zdarzenia niepożądanego wartość dekrementu użyteczności została pomnożona przez tygodniowe prawdopodobieństwo jego wystąpienia oraz średni czas trwania danego AE (zgodnie z Tab. 65 i Tab. 66).
- założono, że tygodniowe prawdopodobieństwa AE były specyficzne dla danego leczenia,
- założono, że dekrementy użyteczności związane z AE były stosowane tylko w czasie trwania leczenia, zarówno w stanie choroby bez progresji (PF), jak i po progresji (PD).

Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych, a także czas trwania danego zdarzenia niepożądanego zestawiono w aneksie, odpowiednio w Tab. 65 i Tab. 66.

2.10 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli zestawiono podsumowane parametry wejściowe do modelu ekonomicznego (Tab. 34).

Tab. 34. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.

Parametr		Założenie/Wartość
Ustawienia podstawowe		
Dyskontowanie	Koszty	5,0%
	Efekty	3,5%
Perspektywa		NFZ
Horyzont analizy		20 lat (utożsamiany z horyzontem dożywności)
Długość cyklu w modelu		7 dni (tydzień)
Charakterystyka populacji		
Średni wiek		62 lata
Udział mężczyzn		82%
Średnia masa ciała		63,40 kg (SD=15,11)
Średni wzrost		167,27 cm
Średnia powierzchnia ciała		1,77 m ²
Parametry kliniczne		
Przeżycie wolne od progresji (PFS): Hetronifly® + chemioterapia		Model log-logistyczny (ASTRUM-005)
Przeżycie wolne od progresji (PFS): chemioterapia		Model log-logistyczny (ASTRUM-005)
Przeżycie wolne od progresji (PFS): atezolizumab + chemioterapia		Model log-logistyczny (IMpower133)
Przeżycie wolne od progresji (PFS): durwalumab + chemioterapia		Model log-logistyczny (CASPIAN)
Przeżycie całkowite (OS): Hetronifly® + chemioterapia		Model log-logistyczny (ASTRUM-005)
Przeżycie całkowite (OS): chemioterapia		Model log-logistyczny (ASTRUM-005)
Przeżycie całkowite (OS): atezolizumab + chemioterapia		Model log-logistyczny (IMpower133)
Przeżycie całkowite (OS): durwalumab + chemioterapia		Model uogólniony gamma (CASPIAN)
Czas do zakończenia leczenia (TTOT): Hetronifly® + chemioterapia		Model log-logistyczny (ASTRUM-005)
Czas do zakończenia leczenia (TTOT): chemioterapia		Model log-logistyczny (ASTRUM-005)
Czas do zakończenia leczenia (TTOT): atezolizumab + chemioterapia		Model log-logistyczny + HR vs serplulimab (ASTRUM-005)
Czas do zakończenia leczenia (TTOT): durwalumab + chemioterapia		Model log-logistyczny + HR vs serplulimab (ASTRUM-005)
Źródło HR dla TTOT		MAIC; OS
Zdarzenia niepożądane		Tab. 8

Parametr		Założenie/Wartość
Ryzyko zgonu		Tablice trwania życia (GUS 2023)
Parametry kosztowe		
Cena hurtowa brutto leku Hetronifly® (za opak.)	Z RSS	████████
	Bez RSS	████████
Koszty za mg chemioterapii		Tab. 10
Koszty atezolizumabu		Tab. 12
Koszty durwalumabu		Tab. 14
Koszt podania w ramach PL		PL: 861,49 zł (Tab. 15)
Koszt podania poza PL		690,30 zł (Tab. 16)
Koszt diagnostyki i monitorowania w PL		6 950,79 zł (Tab. 18)
Koszt monitorowania leczenia chemioterapią		482,93 (Tab. 19)
Koszt monitorowania po zakończeniu leczenia		79,38 zł (Tab. 20)
Koszt podania w kolejnej linii leczenia		690,30 (Tab. 22)
Koszty chemioterapii w kolejnej linii leczenia		Tab. 24
Koszty PCI		15 705,26 zł (Tab. 26)
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		Tab. 27
Koszty opieki terminalnej		Tab. 30
Użyteczności		
Stan zdrowia przed progresją		████████
Stan zdrowia po progresji		████████
Dekrementy użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych		Tab. 65

2.11 Analiza progowa

Przeprowadzono analizę progową biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustalonego ustawą na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS obecnie średni trzyletni PKB wynosi 72 547 zł (GUS 2023a). Oznacza to wartość progu opłacalności na poziomie 217 641 zł/QALY.

Cenę progową oszacowano w arkuszu „Wyniki eksport” zamieszczonym w modelu ekonomicznym.

2.12 Analiza wrażliwości

2.12.1 Wariant 1

W wariantcie 1. analizy wrażliwości uwzględniono inne parametry dyskontowania. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto scenariusz z 0%-owym dyskontowaniem dla kosztów i efektów.

2.12.2 Wariant 2

W wariantcie 2. analizy wrażliwości rozważano możliwość zastosowania innej metody do wyznaczenia wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu tj. poprzez uwzględnienie użyteczności według statusu progresji i statusu leczenia (ang. *on/off treatment*). Wartości użyteczności według statusu progresji choroby i statusu leczenia dla stanów zdrowia w modelu przedstawiono w rozdziale 2.9 w Tab. 32.

2.12.3 Wariant 3

W wariantcie 3. analizy wrażliwości testowano możliwość przyjęcia innego źródła ilorazu hazardu (HR) do ekstrapolacji czasu do zakończenia leczenia (TTOT) tj. na podstawie wyników przeżycia całkowitego (OS) z metaanalizy sieciowej (NMA).

2.12.4 Wariant 4

W wariantcie 4. analizy wrażliwości testowano możliwość przyjęcia innego źródła ilorazu hazardu (HR) do ekstrapolacji czasu do zakończenia leczenia (TTOT) tj. na podstawie wyników przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) z analizy MAIC.

2.12.5 Wariant 5

W wariantcie 5. analizy wrażliwości testowano rozkład uogólniony gamma do przebiegu krzywej PFS w ramieniu serplulimabu.

2.12.6 Wariant 6

W wariantcie 6. analizy wrażliwości względną intensywność dawki (RDI) przyjęto jako równą 100% dla wszystkich substancji czynnych.

2.12.7 Wariant 7

W wariantcie 7. analizy wrażliwości rozważano alternatywny zestaw użyteczności dla stanów zdrowia analizowanych w modelu tj. na podstawie użyteczności odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (Tab. 33).

2.13 Analiza probabilistyczna

Wykonano analizę probabilistyczną dla 1000 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. Opis rozkładów przypisanych do parametrów zamieszczono w Tab. 35.

Tab. 35. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.

Parametr	Rozkład
Parametry rozkładów (PFS, OS, TOT)	Normalny
Użyteczności stanów zdrowia	Beta
Koszty (podania, monitorowania, PCI, opieki terminalnej, zdarzenia niepożądane)	Gamma

Parametr	Rozkład
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych	Beta
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	Gamma
Dekrementy użyteczności związane z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego	Beta

2.14 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w scenariuszu podstawowym koszty dyskontowano przy stopie dyskontowej 5%, a efekty zdrowotne przy stopie dyskontowej 3,5%.

W analizie wrażliwości przedstawiono brak dyskontowania zarówno kosztów, jak i efektów zdrowotnych (stopa 0%).

2.15 Walidacja

2.15.1 Walidacja zewnętrzna

Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

2.15.2 Walidacja konwergencji

W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono siedem publikacji, w których oceniono efektywność kosztową zastosowania serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w rozległym stadium. Opis metodyki i podsumowanie wyników poszczególnych analiz zestawiono w Tab. 36.

Wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika w Chinach, a w jednej z analiz (Shao 2023) wyniki przedstawiono także z perspektywy płatnika w USA. W większości analiz zastosowano model PSM (partycjonowany model przeżycia). Opisane powyżej badania pozwoliły na porównanie efektywności kosztowej zastosowania serplulimabu skojarzonego z chemioterapią z samą chemioterapią. Ponadto, w badaniu Long 2023 w ramach jednego ze scenariuszy oceniono efektywność kosztową zastosowania serplulimabu z chemioterapią względem atezolizumabu stosowanego z chemioterapią. W większości analiz przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% zarówno dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyjątek stanowiła analiza z perspektywy USA, w której stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych ustalono na poziomie 3%. W związku z powyższym, transferowalność odnalezionych analiz ekonomicznych na niniejszą analizę jest ograniczona.

Tab. 36. Metodyka i wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Perspektywa analizy	ΔQALY Δkoszty	ICUR [zł/QALY)
Liang 2023	Chiny	<i>National Natural Science Foundation of China</i>	Model PSM (partycjonowany model przeżycia)	Chemioterapia	10 lat	5% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	Płatnika	ΔQALY=0,436 Δkoszty=\$ 52 331	\$ 120 149 /QALY
Long 2023	Chiny	Autorzy nie zadeklarowali otrzymania konkretnego grantu na to badanie od żadnej agencji finansującej z sektora publicznego, komercyjnego ani non-profit.	Model PSM (partycjonowany model przeżycia)	Chemioterapia Atezolizumab + chemioterapia**	10 lat	5% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	Płatnika	vs. ChT: ΔQALY=0,34 Δkoszty=\$ 41 683 vs. atezolizumab + ChT**: ΔQALY=0,07 Δkoszty=-\$47 245	vs. ChT: \$ 122 379 /QALY vs. atezolizumab + ChT**: terapia dominująca
Shao 2023	USA i Chiny	<i>General Program of National Natural Science Foundation of China</i>	Model PSM (partycjonowany model przeżycia)	Chemioterapia	Dożyci	USA: 3% (dla kosztów i efektów zdrowotnych) Chiny: 5% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	Płatnika	USA: ΔQALY=0,61 Δkoszty=\$ 64 918 Chiny: ΔQALY=0,58 Δkoszty=\$ 19 369	USA: \$ 106 757 /QALY Chiny: \$ 33 392 /QALY
Xiang 2023	Chiny	<i>Chongqing Clinical Pharmacy Key Specialties Construction Project, Joint</i>	Model Markowa	Chemioterapia	Dożyci	5% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	Płatnika	ΔQALY=0,15 Δkoszty=\$ 26 402	\$ 179 161 /QALY

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Perspektywa analizy	Δ QALY Δ koszty	ICUR [zł/QALY]
		<i>project of Chongqing Health Commission and Science and Technology Bureau</i>							
Yi 2024	Chiny	<i>Hunan Provincial Natural Science Foundation of Science and Medicine Joint Fund, Hunan Provincial Health Commission Project</i>	Model Markowa	Chemioterapia	20 lat	5% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	Płatnika	Δ QALY=0,486 Δ koszty=\$ 39 110	\$ 80 425 /QALY
Zheng 2024	Chiny	Autorzy oświadczyli, że nie otrzymali żadnego wsparcia finansowego na potrzeby prowadzenia badań, przygotowania artykułu i/lub jego publikacji.	Model PSM (partycjonowany model przeżycia)	Chemioterapia	10 lat	5% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	Płatnika	Δ QALY=0,626 Δ koszty=\$ 10 894	\$ 17 403 /QALY

Kod publikacji	Kraj	Sponsor	Model	Komparator	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Perspektywa analizy	Δ QALY Δ koszty	ICUR [zł/QALY]
Zhu 2022	Chiny	<i>Clinical Research Project of Xiangya Hospital</i>	Model PSM (partycjonowany model przeżycia)	Chemioterapia	10 lat	3% (dla kosztów i efektów zdrowotnych)	Płatnika	Δ QALY=0,332 Δ koszty=\$ 4 008	\$ 12 077 /QALY

** porównanie w ramach jednego ze scenariuszy analizy na podstawie wyników metaanalizy sieciowej

2.15.3 Walidacja wewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań z danymi z dłuższej perspektywy wyników, w związku z czym nie przeprowadzano walidacji zewnętrznej.

3 Wyniki

3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki analizy wskazują, że zastosowanie serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w fazie indukcji, a następnie w monoterapii w pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP) w rozległym stadium, wiąże się dodatkowym efektem zdrowotnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na brak różnicy w kosztach z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniki i wnioski z analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wyniki analizy progowej zostały przedstawione w Tab. 39, Tab. 40 i Tab. 41. [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 37. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.

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

Tab. 38. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.

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

LY							
QALY							
QALY dyskontowane							
ICUR [zł/QALY]							

Tab. 39. Wyniki analizy progowej dla porównania z atezolizumabem: scenariusz podstawowy.

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

Tab. 40. Wyniki analizy progowej dla porównania z durwalumabem: scenariusz podstawowy.

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

Tab. 41. Wyniki analizy progowej dla porównania z chemioterapią: scenariusz podstawowy.

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

3.2 Analiza wrażliwości

3.2.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości (Tab. 42, Tab. 43, Tab. 44, Tab. 45, Tab. 46, Tab. 47) wskazują, że największy wpływ na końcowe rezultaty ICUR miały: dyskontowanie i źródło HR dla TTOT. Wyniki dla większości scenariuszy analizy wrażliwości mieściły się w zakresie +/- 10% względem sc. podstawowego.

Wnioski z analizy dla wyników z uwzględnieniem wariantu RSS, jak i bez uwzględnienia są spójne.

Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 48, Tab. 49 i Tab. 50, odpowiednio dla porównania z atezolizumabem z chemioterapią, durwalumabem z chemioterapią i samą chemioterapią.

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

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

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

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

Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu								
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych								
Inny wariant użyteczności								

Tab. 44. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z durwalumabem + chemioterapią.

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

Tab. 45. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z durwalumabem + chemioterapią.

Scenariusz	Koszt całkowity [zł]	QALY		Zmiana
------------	----------------------	------	--	--------

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

Tab. 46. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z chemioterapią.

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

RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych								
Inny wariant użyteczności								

Tab. 47. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z chemioterapią.

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

Tab. 48. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z atezolizumabem + chemioterapią.

Scenariusz	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Stopa dyskontowa 0%				
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia				

Źródło HR dla TTOT: NMA; OS				
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS				
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu				
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych				
Inny wariant użyteczności				

Tab. 49. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z durwalumabem + chemioterapią.

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

Tab. 50. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z chemioterapią.

Scenariusz	Koszt progowy NFZ za mg [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena zbytu netto [zł]
Stopa dyskontowa 0%				
Użyteczność według statusu progresji i statusu leczenia				

Źródło HR dla TTOT: NMA; OS	██████	██████	██████	██████
Źródło HR dla TTOT: MAIC; PFS	██████	██████	██████	██████
Modelowanie krzywej PFS dla serplulimabu	██████	██████	██████	██████
RDI równe 100% dla wszystkich substancji czynnych	██████	██████	██████	██████
Inny wariant użyteczności	██████	██████	██████	██████

4 Ograniczenia

Jednym z niewątpliwych ograniczeń analizy jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących zastosowanie serplulimabu w skojarzeniu z chemioterapią z komparatorami wskazywanymi w niniejszej analizie. Dla grup leczonych atezolizumabem i durwalumabem ekstrapolacje PFS i OS zostały przeprowadzone na podstawie indywidualnych danych pacjentów z ich poszczególnych badań (odpowiednio IMpower 133 i CASPIAN), a ekstrapolacje dotyczące TTOT zostały wygenerowane poprzez zastosowanie ilorazów hazardu (HR) uzyskanych z analizy MAIC, które naniesiono na dane dotyczące serplulimabu. W wykorzystanych w modelu ekonomicznym wynikach z przeprowadzonej analizy MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*; porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji - dopasowaniu populacji) komparatorem pośrednim było ramię kontrolne badania głównego ASTRUM-005 w postaci zastosowania chemioterapii opartej na karboplatynie i etopozydzie.

Z uwagi na wydłużony horyzont analizy ekonomicznej względem czasu trwania badania konieczna była ekstrapolacja krzywych przeżycia (PFS, OS), a także czasu do zakończenia leczenia (TTOT). Ekstrapolacji dokonano jednak z uwzględnieniem dwóch kryteriów dopasowania (AIC i BIC) oraz z dokonaniem dopasowania wizualnego w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej. Wszystkie te aspekty miały na celu ograniczenie, w jak największym stopniu, wpływu ekstrapolacji na wiarygodność analizy ekonomicznej. Również w ramach scenariuszy analizy wrażliwości wzięto pod uwagę alternatywne rozkłady dopasowane do krzywych, aby uwzględnić w wynikach niepewność związaną z dopasowaniem.

Kolejne ograniczenie może stanowić fakt, że ze względu na brak oceny przeprowadzonej przez NICE dane kliniczne dotyczące jednego z komparatorów - durwalumabu były ograniczone głównie do danych dotyczących skuteczności. W związku z tym, w modelu ekonomicznym przyjęto założenie, że profil bezpieczeństwa jest analogiczny do tego, obserwowanego w przypadku serplulimabu.

5 Dyskusja

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model dostarczony przez wnioskodawcę. Efektywność kosztową serplulimabu skojarzonego z chemioterapią w postaci karboplatyny i etopozydu w fazie indukcji porównano z efektywnością kosztową: atezolizumabu w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w fazie indukcji, durwalumabu w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w fazie indukcji i samą chemioterapią przy użyciu karboplatyny i etopozydu.

W programie Microsoft Excel® zaimplementowano standardowy dla onkologii, trójstanowy model przeżycia (stany przed progresją, po progresji, zgon). Rozmieszczenie pacjentów pomiędzy trzema stanami zdrowia w modelu zostało określone na podstawie oszacowanych krzywych przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). PFS i OS były modelowane niezależnie. W modelu uwzględniono koszty stosowania terapii (koszty samych leków, koszty podania, koszty monitorowania leczenia, koszty PCI, koszty zdarzeń niepożądanych, koszty opieki terminalnej) oraz zmiany użyteczności wynikające ze zmian stanów zdrowia.

Analizę przeprowadzono dla 20-letniego horyzontu czasowego, utożsamianego z horyzontem dożywoć. Horyzont utożsamiany z dożywoć jest właściwy z uwagi na przewlekły charakter choroby, a także wpływ leczenia na przeżycie pacjentów. Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ, z uwagi na brak kosztów różnicujących, wyniki z perspektywy wspólnej były tożsame z wynikami z perspektywy NFZ.

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto: atezolizumab w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w fazie indukcji, durwalumab w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w fazie indukcji i samą chemioterapię w postaci karboplatyny i etopozydu. Wymienione immunoterapie stanowią leki refundowane w ramach programu lekowego B.6 „Leczenie chorych na raka płuca (ICD-10: C34) oraz międzybłoniaka opłucnej (ICD-10: C45)”. Wskazywane w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DRP chemioterapię w postaci cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu są w Polsce refundowane w ramach chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C34. Efektywność kliniczną komparatorów zaimplementowano w modelu ekonomicznym na podstawie wyników z poszczególnych badań komparatorów tj. IMPower 133 dla atezolizumabu i CASPIAN dla durwalumabu oraz wyników analizy MAIC jako źródła ilorazu hazardu (HR) do ekstrapolacji czasu do zakończenia leczenia (TTOT).

Populację docelową w modelu stanowią dorośli chorzy z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo. Parametry odnoszące się do charakterystyki populacji zaczerpnięto z badania ASTRUM-005.

Badanie ASTRUM-005 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe badanie III fazy, w którym oceniano czy skojarzenie serplulimabu podawanego w iniekcji (Hetronifly®) z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydie (N=389) jest bardziej skuteczne niż podawanie placebo w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia DRP w rozległym stadium u pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego (N=196). Wyniki typu „czas do zdarzenia” (ang. *time-to-event*) tj. PFS, OS i TTOT,

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 wyników poszczególnych badań komparatorów (odpowiednio IMpower 133 i CASPIAN), a ekstrapolacje TTOT zostały wygenerowane poprzez zastosowanie ilorazów hazardu (HR) uzyskanych z analizy MAIC, które naniesiono na dane dotyczące serplulimabu. W analizie wrażliwości testowano możliwość przyjęcia innego źródła ilorazu hazardu (HR) do ekstrapolacji czasu do zakończenia leczenia (TTOT) tj. na podstawie wyników PFS z analizy MAIC oraz wyników OS z metaanalizy sieciowej (NMA).

Parametry kosztowe w modelu zostały zaimplementowane na podstawie Obwieszczenia MZ, komunikatów DGL oraz uchwał NFZ, wedle których oszacowano koszty leków, a także na podstawie aktualnych zarządzeń NFZ. Ze względu na to, że terapia skojarzona serplulimabem z chemioterapią będzie dołączona do obecnie istniejącego PL, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w PL przyjęto na podstawie zapisów w zarządzeniu NFZ. Koszty w kolejnej linii leczenia oszacowano na podstawie częstości zastosowania chemioterapii w kolejnej linii u pacjentów w badaniu klinicznym ASTRUM-005, przeskalowanej tak by udziały wybranych schematów chemioterapii (na podstawie wytycznych PTOK 2020, danych z badania ASTRUM-005 oraz analiz ekonomicznych atezolizumabu i durwalumabu w leczeniu DRP, ocenianych przez AOTMiT) sumowały się do 100%.

Użyteczności w modelu ekonomicznym odnosiły się do stanu zdrowia przed i po progresji. W modelu istniała również możliwość przyjęcia użyteczności według statusu progresji i statusu leczenia (*on/off treatment*). Podejście to zostało przetestowane w ramach scenariusza analizy wrażliwości. Oszacowanie użyteczności przeprowadzono na podstawie wyników oceny jakości życia związanej ze zdrowiem z badania ASTRUM-005 i zastosowanych algorytmów mapowania, by uzyskać wyniki w postaci EQ-5D-3L. Ponadto w modelu ekonomicznym zastosowano także zmniejszenie użyteczności w wyniku pojawiających się zdarzeń niepożądanych. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego użyteczności odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia. Zestaw użyteczności odnaleziony w ramach przeglądu przetestowano w ramach scenariusza analizy wrażliwości.

Model poddano walidacji. W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium. Odnaleziono 7 publikacji (Liang 2023, Long 2023, Shao 2023, Xiang 2023, Yi 2024, Zheng 2024, Zhu 2022). Wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika w Chinach, a w jednej z analiz (Shao 2023) wyniki przedstawiono także z perspektywy płatnika w USA. W większości analiz zastosowano model PSM (partycjonowany model przeżycia). Opisane powyżej badania pozwoliły na porównanie efektywności kosztowej zastosowania serplulimabu skojarzonego z chemioterapią z samą chemioterapią. Ponadto, w badaniu Long 2023 w ramach jednego ze scenariuszy oceniono efektywność kosztową zastosowania serplulimabu z chemioterapią względem atezolizumabu stosowanego z chemioterapią. W większości analiz przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% zarówno dla kosztów i efektów zdrowotnych. Wyjątek stanowiła analiza z perspektywy USA, w której stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych ustalono na poziomie 3%. W związku z powyższym, transferowalność odnalezionych analiz ekonomicznych na niniejszą analizę jest ograniczona.

6 Wnioski

Zastosowanie serplulimabu (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karbopłatinie i etopozydzie w fazie indukcji w pierwszej linii leczenia pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium, wiąże się z [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Pozytywna decyzja refundacyjna zapewniłaby jednak chorym dostęp do innowacyjnej terapii o udowodnionej skuteczności. Serplulimab wśród analizowanej populacji chorych istotnie wydłużyłby ich średni czas przeżycia bez progresji choroby, bez obniżania jakości życia.

7 Aneks

7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania serplulimabu w leczeniu dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium:

- MEDLINE (PubMed): do 13.05.2025;
- EMBASE: do 13.05.2025.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Dodatkowo poszukiwano analiz ekonomicznych złożonych do zagranicznych agencji ochrony technologii medycznych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (A.G.), a następnie sprawdzona przez drugiego (K.K.K.). W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjne strategie (Tab. 51, Tab. 52). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (K.K.K., A.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełnione o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji pracy (Ryc. 15).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania</i>	Analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja</i>	Pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i> , ES-SCLC).
<i>Rodzaj interwencji</i>	Leczenie serplulimabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na karboplatynie i etopozydzie w fazie indukcji, a następnie w monoterapii.
<i>Ograniczenia językowe</i>	Angielski, polski

W wyniku przeglądu odnaleziono 7 publikacji pełnotekstowych zawierających analizy ekonomiczne serplulimabu w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca w rozległym stadium. Listę zakwalifikowanych i odrzuconych badań zamieszczono odpowiednio w Tab. 53 i w Tab. 54. Wyniki z włączonych publikacji opisane zostały w rozdziale 2.15.2.

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 13.05.2025 r.

1.	carcinoma, small cell lung [MeSH Terms]	6 836
----	---	-------

2.	carcinoma, small cell lung [Text Word]	65
3.	carcinoma, small-cell lung [tw]	65
4.	lung carcinoma, small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, small-cell [tw]	10
6.	small cell lung cancer [tw]	102 494
7.	small-cell lung cancer [tw]	102 494
8.	small cell lung carcinoma [tw]	15 138
9.	small-cell lung carcinoma [tw]	15 138
10.	small cell lung cancers [tw]	3 511
11.	small-cell lung cancers [tw]	3 511
12.	small cell lung carcinomas [tw]	1 533
13.	small-cell lung carcinomas [tw]	1 533
14.	SCLC [tw]	11 544
15.	extensive-stage [tw]	1 707
16.	extensive stage [tw]	1 707
17.	ES SCLC [tw]	638
18.	ES-SCLC [tw]	638
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	113 521
20.	serplulimab [Supplementary Concept]	0
21.	serplulimab [tw]	74
22.	Hetronify [tw]	0
23.	HLX10 [tw]	1
24.	#20 OR #21 OR #22 OR #23	74
25.	#19 AND #24	41
26.	"economics, pharmaceutical"[MeSH Terms]	3 160
27.	"Quality of Life"[MeSH Terms]	305 207
28.	"Value of Life"[MeSH Terms]	5 835
29.	"Quality-Adjusted Life Years"[MeSH Terms]	17 752
30.	"models, economic"[MeSH Terms]	16 818
31.	"Markov Chains"[MeSH Terms]	17 036
32.	"Monte Carlo Method"[MeSH Terms]	34 139
33.	"Decision Trees"[MeSH Terms]	13 339
34.	"economic*"[Text Word]	866 421
35.	"cost*"[Text Word]	1 011 755
36.	"costing*"[Text Word]	7 581
37.	"costly"[Text Word]	52 317
38.	"costed"[Text Word]	561
39.	"price*"[Text Word]	55 732
40.	"pricing*"[Text Word]	8 634
41.	"pharmacoeconomic*"[Text Word]	5 329
42.	"quality of life"[Text Word]	505 963
43.	"qol"[Text Word]	62 255

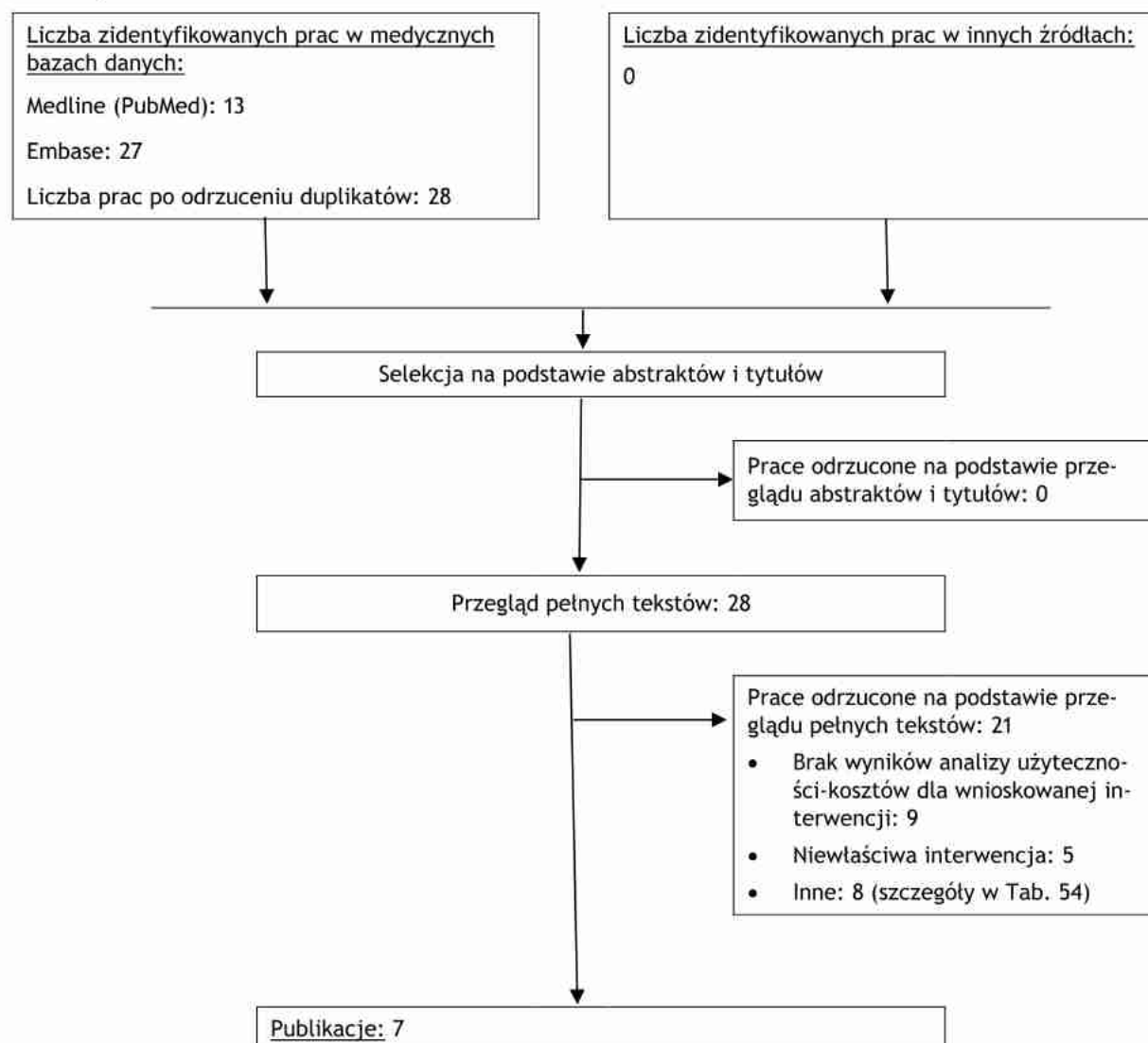
44.	"hrqol"[Text Word]	27 936
45.	"quality adjusted life year"[Text Word]	27 426
46.	"qaly"[Text Word]	16 717
47.	"cba"[Text Word]	28 519
48.	"cea"[Text Word]	29 509
49.	"cua"[Text Word]	1 828
50.	"utilit"[Text Word]	312 047
51.	"markov"[Text Word]	40 705
52.	"monte carlo"[Text Word]	75 367
53.	"decision tree"[Text Word]	16 398
54.	"decision model"[Text Word]	2 496
55.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	2 489 506
56.	#25 AND #55	13

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 13.05.2025 r.

1.	'carcinoma, small cell lung'/exp	114
2.	'carcinoma, small cell lung':ab,ti,kw	114
3.	'carcinoma, small-cell lung':ab,ti,kw	114
4.	'lung carcinoma, small cell':ab,ti,kw	14
5.	'lung carcinoma, small-cell':ab,ti,kw	14
6.	'small cell lung cancer':ab,ti,kw	163 292
7.	'small-cell lung cancer':ab,ti,kw	163 292
8.	'small cell lung carcinoma':ab,ti,kw	12 985
9.	'small-cell lung carcinoma':ab,ti,kw	12 985
10.	'small-cell lung cancers':ab,ti,kw	5 550
11.	'small cell lung cancers':ab,ti,kw	5 550
12.	'small-cell lung carcinomas':ab,ti,kw	2 120
13.	'small cell lung carcinomas':ab,ti,kw	2 120
14.	'SCLC':ab,ti,kw	19 729
15.	'extensive-stage':ab,ti,kw	3 398
16.	'extensive stage':ab,ti,kw	3 398
17.	'ES SCLC':ab,ti,kw	1 440
18.	'ES-SCLC':ab,ti,kw	1 440
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	179 155
20.	'serplulimab'/exp	270
21.	'serplulimab':ab,ti,kw	140
22.	'Hetronify':ab,ti,kw	0
23.	'HLX10':ab,ti,kw	9
24.	#20 OR #21 OR #22 OR #23	278
25.	#19 AND #24	129

26.	#25 AND [Embase]/lim	123
27.	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	906 070
28.	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	807 224
29.	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	349
30.	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	38 078
31.	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	27 561
32.	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	382 433
33.	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	927 041
34.	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	62 401
35.	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 342
36.	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	79 566
37.	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	7 148
38.	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	566 771
39.	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	39 065
40.	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	39 753
41.	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	27 941
42.	'cba':ab,ti AND [embase]/lim	13 359
43.	cea:ab,ti AND [embase]/lim	39 893
44.	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 669
45.	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	362 306
46.	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	32 636
47.	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	45 493
48.	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	238 562
49.	'cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	103 994
50.	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 539
51.	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	3 008 865
28.	#26 AND #51	27

Ryc. 15. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).



Tab. 53. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Referencja
Liang 2023	Liang X, Chen X, Li H, Li Y. Cost-effectiveness analysis of first-line serplulimab combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. Front Public Health. 2023 Aug 31;11:1156427. doi: 10.3389/fpubh.2023.1156427. PMID: 37727602; PMCID: PMC10505963.
Long 2023	Long Y, Xu Y, Liao L, Zhao Y, Wang H. Cost-effectiveness analysis of serplulimab combined with chemotherapy in the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer from the perspective of the healthcare system in China. 2023, BMJ Open 13(8): e072106. PMCID: PMC10432650 DOI: 10.1136/bmjopen-2023-072106
Shao 2023	Shao T, Zhao M, Liang L, Tang W. Serplulimab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy for Treatment of US and Chinese Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis to Inform

Kod badania	Referencja
	Drug Pricing. BioDrugs. 2023 May;37(3):421-432. doi: 10.1007/s40259-023-00586-6. Epub 2023 Feb 25. PMID: 36840914.
Xiang 2023	Xiang G, Jiang T, Gan L, Wu Y, Zhang N, Xing H, Su H, Li Y, Peng D, Ni R, Liu Y. Cost-effectiveness of serplulimab as first-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer in China. Front Immunol. 2023 Aug 31;14:1223020. doi: 10.3389/fimmu.2023.1223020. PMID: 37720211; PMCID: PMC10501445.
Yi 2024	Yi L, Zhou Z, Zeng X, Tan C, Liu Q. First-line treatments for extensive-stage small-cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy: a China-based cost-effectiveness analysis. Front Immunol. 2024 Jul 5;15:1408928. doi: 10.3389/fimmu.2024.1408928. PMID: 39035009; PMCID: PMC11257869.
Zheng 2024	Zheng Z, Chen H, Cai H. Cost-effectiveness analysis of serplulimab combination therapy versus chemotherapy alone for patients with extensive-stage small cell lung cancer. Front Oncol. 2024 Jan 11;13:1259574. doi: 10.3389/fonc.2023.1259574. PMID: 38282674; PMCID: PMC10812113.
Zhu 2022	Zhu Y, Liu K, Qin Q, Zhu H. Serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis. Front Immunol. 2023 Jan 4;13:1044678. doi: 10.3389/fimmu.2022.1044678. PMID: 36685541; PMCID: PMC9845593.

Tab. 54. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Boyero L, Sánchez-Gastaldo A, Alonso M, Noguera-Uclés JF, Molina-Pinelo S, Bernabé-Caro R. Primary and Acquired Resistance to Immunotherapy in Lung Cancer: Unveiling the Mechanisms Underlying of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancers (Basel). 2020 Dec 11;12(12):3729. doi: 10.3390/cancers12123729. PMID: 33322522; PMCID: PMC7763130.	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G 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. Journal of Clinical Oncology 42(16).	Nieodpowiednie punkty końcowe, wyniki badania ASTRUM-005, abstrakt konferencyjny (brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Choudhury NJ, Riely GJ. Serplulimab With Chemotherapy in Extensive-Stage SCLC. JAMA. 2022 Sep 27;328(12):1205-1207. doi: 10.1001/jama.2022.16442. PMID: 36166047.	Brak dostępu do abstraktu, notatka do redakcji
Dang J, Xu G, Guo G, Zhang H, Shang L. Construction of a prognostic model for extensive-stage small cell lung cancer patients undergoing immune therapy in northernmost China and prediction of treatment efficacy based on response status at different time points. J Cancer Res Clin Oncol. 2024 May 15;150(5):255. doi: 10.1007/s00432-024-05767-6. PMID: 38750370; PMCID: PMC11096247.	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Hong W, Shen A, Zheng M, Zhu W, Ma G. Adebrelimab versus serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: A cost-effectiveness analysis in China. Int J Technol Assess Health Care. 2024 Dec 2:1-23. doi: 10.1017/S0266462324000175. Epub ahead of print. PMID: 39617637.	Nieodpowiednia interwencja

Referencja	Powód odrzucenia
Kang S, Liu H. Cost-effectiveness of adding serplulimab to first-line chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer in China. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2024 Nov;24(9):1081-1088. doi: 10.1080/14737167.2023.2281606. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37936507.	Nieodpowiedni typ publikacji (zbiór danych)
Long Y, Wang H, Xie X, Li J, Xu Y, Zhou Y. Updated cost-effectiveness analysis of adebrelimab plus chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer in China. <i>BMJ Open.</i> 2024 Apr 5;14(4):e077090. doi: 10.1136/bmjopen-2023-077090. PMID: 38582540; PMCID: PMC11002354.	Nieodpowiednia interwencja
Ma J, Peng M, Bi J, Chen Q, Pi G, Li Y, Peng Y, Zeng F, Xiao C, Han G. Single-drug Chemotherapy Plus Immunotherapy as First-line Treatment for Stage IV Non-small Cell Lung Cancer Elderly Patients: A Phase II Clinical Trial UNICORN Study. <i>Clin Lung Cancer.</i> 2024 Dec;25(8):e389-e392. doi: 10.1016/j.clcc.2024.07.005. Epub 2024 Jul 27. PMID: 39198089.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiednia populacja
Sathiyapalan A, Febbraro M, Pond GR, Ellis PM. Chemo-Immunotherapy in First Line Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC): A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022, <i>Current Oncology</i> 29(12): 9046-9065.	Nieodpowiedni typ badania (przegląd systematyczny z metaanalizą, brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Shen Y, Chen J, Li XP. Research advances in immune checkpoint drugs for non-small cell lung cancer. <i>J Drug Target.</i> 2023 Aug;31(7):700-713. doi: 10.1080/1061186X.2023.2235098. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37417910.	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Tiwari A, Kumari B, Nandagopal S, Mishra A, Shukla KK, Kumar A, Dutt N, Ahirwar DK. Promises of Protein Kinase Inhibitors in Recalcitrant Small-Cell Lung Cancer: Recent Scenario and Future Possibilities. <i>Cancers (Basel).</i> 2024 Feb 27;16(5):963. doi: 10.3390/cancers16050963. PMID: 38473324; PMCID: PMC10931009.	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Wang H, Wang N, Li S, Du Y, Wu T, Tian W, Dong W, Liu X, Zhang Y, Zheng J, Xiao Z, Wu Z. Local radiotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer sustainably boosts the clinical benefit of first-line immunotherapy: a case report. <i>Front Immunol.</i> 2024 Nov 1;15:1493740. doi: 10.3389/fimmu.2024.1493740. PMID: 39555071; PMCID: PMC11563787.	Nieodpowiednie punkty końcowe, opis przypadku (brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Wang S, Zhang P. Induction therapy with PD-1 antibody combined with platinum-based doublet chemotherapy for locally-advanced non-small cell lung cancer: A randomised controlled, open-label, phase 2 trial." <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2024, 42(16)	Nieodpowiednia populacja, nieodpowiednie punkty końcowe
Wang X, Chen D, Ma Y, Mo D, Yan F. Variation of peripheral blood-based biomarkers for response of anti-PD-1 immunotherapy in non-small-cell lung cancer. <i>Clin Transl Oncol.</i> 2024 Aug;26(8):1934-1943. doi: 10.1007/s12094-024-03416-5. Epub 2024 Mar 7. PMID: 38451413; PMCID: PMC11249409.	Nieodpowiednia populacja, nieodpowiednie punkty końcowe
Wang T, Li Y, Zheng X. Cost-effectiveness of the combination of immunotherapy and chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a systematic review. <i>BMC Health Serv Res.</i> 2023 Jun 26;23(1):691. doi: 10.1186/s12913-023-09727-7. PMID: 37365540; PMCID: PMC10294391.	Przegląd systematyczny obejmujący analizy włączone do niniejszego opracowania (Zhu 2022, Zhao 2023)
Ventura N. EE528 Comparative Effectiveness Modeling of an Anti-Pd-1 Antibody Drug Intervention for Patients With Extensive-Stage	Abstrakt konferencyjny

Referencja	Powód odrzucenia
Small Cell Lung Cancer (ES-SCLC) in the U.S. Value in Health 2024 27:6 (S153) Supplement	
Xiang H, Meng K, Wu M, Tan C. Cost-effectiveness analysis of first-line serplulimab plus chemotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in China: based on the ASTRUM-004 trial. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2024 Oct;24(8):1043-1051. doi: 10.1080/14737167.2024.2379600. Epub 2024 Jul 15. PMID: 38984534.	Nieodpowiednia populacja
Xie M, Zhao J, Su C. P2.16-01 Sintilimab in Combination With Carboplatin/Cisplatin and Etoposide in the Treatment of Patients with Previously Untreated ES-SCLC." Journal of Thoracic Oncology, 2023, 18(11): S375.	Nieodpowiednia interwencja, nieodpowiednie punkty końcowe (brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Yao H, Xu K, Yu M, Wang X, Lu Y, Li X, Wu H. Cost-Effectiveness Analysis of Serplulimab Combined with Nab-Paclitaxel Plus Carboplatin Compared to Nab-Paclitaxel Plus Carboplatin Alone as First-Line Treatment for Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer in China. Risk Manag Healthc Policy. 2025 Apr 15;18:1309-1321. doi: 10.2147/RMHP.S506976. PMID: 40255882; PMCID: PMC12009117.	Nieodpowiednia populacja, Nieodpowiednia interwencja
Zhang W, Zhao W, Zhang X, Guo Z, Ye L, Chen Z, Xu K, Zhao L, Liu X, Liu Y, Wang H, He Y. Efficacy and safety of first-line immunotherapy-based regimens for patients with extensive-stage small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2025 Jan 24;14(1):163-175. doi: 10.21037/tlcr-24-636. Epub 2025 Jan 22. PMID: 39958215; PMCID: PMC11826277.	Nieodpowiedni typ badania (przegląd systematyczny z metaanalizą, brak wyników analizy użyteczności-kosztów)
Zheng H, Zeng Y, Wen F, Hu M. Cost-effectiveness of additional serplulimab to chemotherapy in metastatic squamous non-small cell lung cancer patients. Front Immunol. 2024 Apr 22;15:1382088. doi: 10.3389/fimmu.2024.1382088. PMID: 38711525; PMCID: PMC11070458.	Nieodpowiednia populacja

7.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem użyteczności stanów zdrowia z modelu:

- MEDLINE (PubMed): do 15.05.2025.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana jednego badacza (A.G.), a następnie sprawdzona przez drugiego badacza (K.K.K.). W procesie wyszukiwania badań użyteczności zastosowano opracowaną uprzednio, zaprojektowaną iteracyjną strategię (Tab. 55). Strategia została zaprojektowana przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (K.K.K., A.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 16).

Publikacje włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda pomiaru użyteczności</i>	EQ-5D
<i>Populacja</i>	Dorośli pacjenci z drobnokomórkowym rakiem płuca w rozległym stadium (ang. <i>extensive-stage small cell lung cancer</i> , ES-SCLC).
<i>Definicja stanów zdrowia</i>	zgodna z występującą w modelu
<i>Typ publikacji</i>	przegląd systematyczny, badanie użyteczności
<i>Stan publikacji</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej
<i>Ograniczenia językowe</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

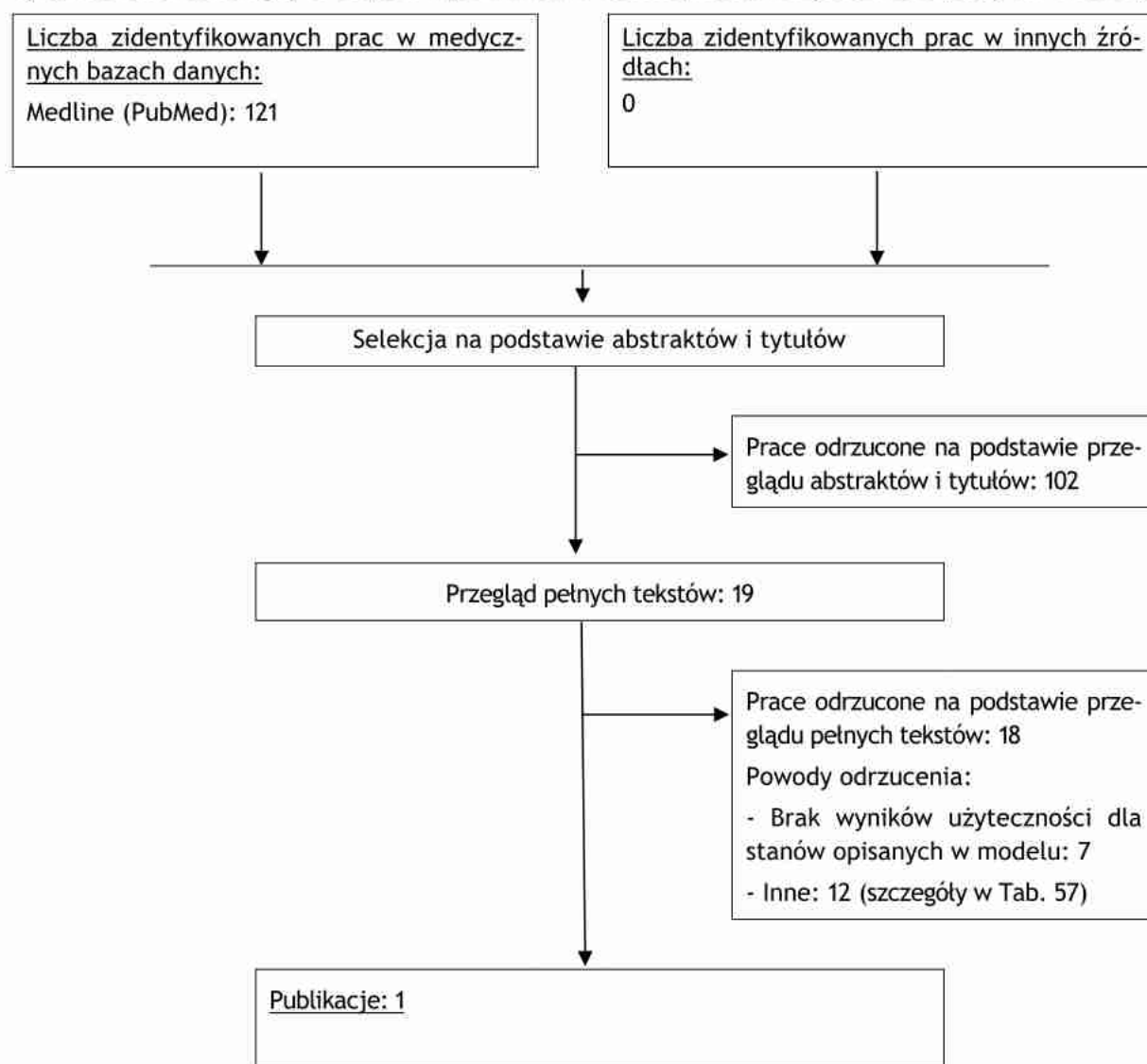
W wyniku przeglądu odnaleziono jedną publikację spełniającą podane kryteria włączenia (Tab. 56). Listę odrzuconych badań zamieszczono w Tab. 57.

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 15.05.2025.

1.	carcinoma, small cell lung [MeSH Terms]	6 838
2.	carcinoma, small cell lung [Text Word]	65
3.	carcinoma, small-cell lung [tw]	65
4.	lung carcinoma, small cell [tw]	10
5.	lung carcinoma, small-cell [tw]	10
6.	small cell lung cancer [tw]	102 549
7.	small-cell lung cancer [tw]	102 549

8.	small cell lung carcinoma [tw]	15 142
9.	small-cell lung carcinoma [tw]	15 142
10.	small cell lung cancers [tw]	3 513
11.	small-cell lung cancers [tw]	3 513
12.	small cell lung carcinomas [tw]	1 533
13.	small-cell lung carcinomas [tw]	1 533
14.	SCLC [tw]	11 551
15.	extensive-stage [tw]	1 710
16.	extensive stage [tw]	1 710
17.	ES SCLC [tw]	641
18.	ES-SCLC [tw]	641
19.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	113 578
20.	EQ 5D [tw]	15 217
21.	EQ5D [tw]	10 622
22.	EuroQoL [tw]	9 728
23.	EQ-5D-3L [tw]	2 075
24.	EQ-5D-5L [tw]	4 058
25.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	20 121
26.	#19 AND #25	121

Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).



Tab. 56. Publikacje zakwalifikowane do przeglądu użyteczności.

Kod badania	Referencja
Yang 2019	Yang SC, Kuo CW, Lai WW, Lin CC, Su WC, Chang SM, Wang JD. Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. J Thorac Oncol. 2019 Nov;14(11):1892-1900. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.007. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31352073.

Tab. 57. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.

Referencja	Powód odrzucenia
Augustovski F, Tsou F, González L, Martín C, Vigo S, Gabay C, Alcaraz A, Argento F. Impact of Lung Cancer on Health-Related Quality of Life, Financial Toxicity, and Household Economics in Patients From the Public and the Private Healthcare Sector in Argentina. Value Health Reg Issues. 2024 May;41:94-99. doi: 10.1016/j.vhri.2023.12.001. Epub 2024 Jan 29. PMID: 38290167.	Nieodpowiednia populacja (Pacjenci z NDRP)

Referencja	Powód odrzucenia
Bennett BM, Wells JR, Panter C, Yuan Y, Penrod JR. The Humanistic Burden of Small Cell Lung Cancer (SCLC): A Systematic Review of Health-Related Quality of Life (HRQoL) Literature. <i>Front Pharmacol</i> . 2017 Jun 15;8:339. doi: 10.3389/fphar.2017.00339. PMID: 28663730; PMCID: PMC5471303.	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak oceny przed i po progresji)
Blom EF, Haaf KT, de Koning HJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Community- and Choice-Based Health State Utility Values for Lung Cancer. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2020 Nov;38(11):1187-1200. doi: 10.1007/s40273-020-00947-x. PMID: 32754857; PMCID: PMC7547043.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci z NDRP)
Chen L, Antras L, Duh MS, Neary M, O'Brien ME. Symptom assessment in relapsed small cell lung cancer: cross-validation of the patient symptom assessment in lung cancer instrument. <i>J Thorac Oncol</i> . 2008 Oct;3(10):1137-45. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181861729. PMID: 18827610.	Nieodpowiednia populacja (pacjenci z nawrotowym DRP)
Crott R. Direct Mapping of the QLQ-C30 to EQ-5D Preferences: A Comparison of Regression Methods. <i>Pharmacoecon Open</i> . 2018, 2(2): 165-177	Nieodpowiednia populacja (Pacjenci z NDRP)
Gao X, Zhang K, Cao S, Hou S, Wang T, Guo W, Wu Z, Jia Q, Liu T, Xiao J. Surgical Treatment of Spinal Cord Compression Caused by Metastatic Small Cell Lung Cancer: Ten Years of Experience in a Single Center. <i>Cancer Manag Res</i> . 2020 May 19;12:3571-3578. doi: 10.2147/CMAR.S250422. PMID: 32547194; PMCID: PMC7245442.	Nieodpowiednia populacja (Pacjenci z SCC spowodowanym przez SCLC)
Ganti AK, Fruth B, Rimner A, Waqar S, Mix MD, Petty WJ, Stinchcombe TE, Vokes EE, Bogart JA, Dueck AC. Quality of life outcomes in patients participating in the CALGB 30610 trial (CALGB 70702): Alliance. <i>Cancer</i> . 2025 Jan 1;131(1):e35663. doi: 10.1002/cncr.35663. Epub 2024 Nov 24. PMID: 39580636; PMCID: PMC11723347.	Brak dostępu do pełnego tekstu
Kawata AK, Lenderking WR, Eseyin OR, Kerstein D, Huang J, Huang H, Zhang P, Lin HM. Converting EORTC QLQ-C30 scores to utility scores in the brigatinib ALTA study. <i>J Med Econ</i> . 2019 Sep;22(9):924-935. doi: 10.1080/13696998.2019.1624080. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31125274.	Nieodpowiednia populacja (Pacjenci z NDRP)
Kuehne N, Hueniken K, Xu M, Shakik S, Vedadi A, Pinto D, Brown MC, Bradbury PA, Shepherd FA, Sacher AG, Leighl NB, Xu W, Lok BH, Liu G, O'Kane GM. Longitudinal Assessment of Health Utility Scores, Symptoms and Toxicities in Patients with Small Cell Lung Cancer Using Real World Data. <i>Clin Lung Cancer</i> . 2022 Mar;23(2):e154-e164. doi: 10.1016/j.clcc.2021.09.006. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34688531.	Brak wartości użyteczności dla stanu przed progresją choroby (podano wartości użyteczności dla pacjentów nieleczonych i leczonych dwoma rodzajami chemioterapii, przy czym wartości te znacząco różniły się między sobą)
Kunikane H, Yokota I, Katakami N, Takeda K, Takayama K, Sawa T, Saito H, Harada M, Yokota S, Ando K, Saito Y, Ohashi Y, Eguchi K. Prospective analysis of the association between skeletal-related events and quality of life in patients with advanced lung cancer (CSP-HOR13). <i>Oncol Lett</i> . 2019 Jan;17(1):1320-1326. doi: 10.3892/ol.2018.9680. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30655901; PMCID: PMC6312953.	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak oceny przed i po progresji, dostępne dane wyjściowe i po 3. i 12. miesiącach)
Labbe C, Leung Y, Silva Lemes JG, Stewart E, Brown C, Cosio AP, Doherty M, O'Kane GM, Patel D, Cheng N, Liang M, Gill G, Rett A, Naik H, Eng L, Mittmann N, Leighl NB, Bradbury PA, Shepherd FA, Xu W, Liu G, Howell D. Real-World EQ5D Health Utility Scores for Patients With Metastatic Lung Cancer by Molecular Alteration and Response to	Nieodpowiednia populacja (populacja ogólna z DRP - brak uwzględnienia stadium rozległego)

Referencja	Powód odrzucenia
Therapy. Clin Lung Cancer. 2017 Jul;18(4):388-395.e4. doi: 10.1016/j.clcc.2016.12.015. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28111120.	
Poiset SJ, Lombardo J, Castillo E, Castillo R, Jones B, Miften M, Kavanagh B, Dicker AP, Boyle C, Simone NL, Movsas B, Grills I, Rusthoven CG, Vinogradskiy Y, Wilson L. Patient-Reported Outcomes: Comparing Functional Avoidance and Standard Thoracic Radiation Therapy in Lung Cancer. JCO Clin Cancer Inform. 2025 Feb;9:e2400202. doi: 10.1200/CCI-24-00202. Epub 2025 Feb 4. PMID: 39903899; PMCID: PMC11801246.	Nieodpowiednia populacja (wyniki EQ-5D ocenione w populacji pacjentów z NDRP), nieodpowiednie punkty końcowe (brak oceny przed i po progresji, dostępne dane wyjściowe i po 12. miesiącach)
Presley CJ, Grogan M, Compston A, Hock K, Knauss B, Redder E, Arrato NA, Lo SB, Janse S, Benedict J, Hoyd R, Williams N, Hayes S, Wells-Di Gregorio S, Gill TM, Allore H, Focht B, Quist M, Carbone DP, Spakowicz D, Paskett ED, Andersen BL. Resiliency among older adults receiving lung cancer treatment (ROAR-LCT): A novel supportive care intervention for older adults with advanced lung cancer. J Geriatr Oncol. 2024 Sep;15(7):101844. doi: 10.1016/j.jgo.2024.101844. Epub 2024 Aug 22. PMID: 39174449; PMCID: PMC11701799.	Nieodpowiednie punkty końcowe (stan przed i po zastosowanej interwencji)
Soilly AL, Aho Glélé LS, Bernard A, Abou Hanna H, Filaire M, Magdaleinat P, Marty-Ané C, Tronc F, Grima R, Baste JM, Thomas PA, Richard De Latour B, Pforr A, Pagès PB. Medico-economic impact of thoracoscopy versus thoracotomy in lung cancer: multicentre randomised controlled trial (Lungsco01). BMC Health Serv Res. 2023 Sep 18;23(1):1004. doi: 10.1186/s12913-023-09962-y. PMID: 37723516; PMCID: PMC10507914.	Nieodpowiednia populacja (Pacjenci z NDRP)
Stull DE, Vernon MK, Legg JC, Viswanathan HN, Fairclough D, Revicki DA. Use of latent growth curve models for assessing the effects of darbepoetin alfa on hemoglobin and fatigue. Contemp Clin Trials. 2010 Mar;31(2):172-9. doi: 10.1016/j.cct.2009.12.006. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20060499.	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak oceny przed i po progresji)
Vedadi A, Shakik S, Brown MC, Lok BH, Shepherd FA, Leighl NB, Sacher A, Bradbury PA, Xu W, Liu G, O'Kane GM. The impact of symptoms and comorbidity on health utility scores and health-related quality of life in small cell lung cancer using real world data. Qual Life Res. 2021 Feb;30(2):445-454. doi: 10.1007/s11136-020-02615-1. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32851601.	Nieodpowiednia populacja (populacja ogólna z DRP - brak uwzględnienia stadium rozległego)
Yang SC, Lai WW, Su WC, Wu SY, Chen HH, Wu YL, Hung MC, Wang JD. Estimating the lifelong health impact and financial burdens of different types of lung cancer. BMC Cancer. 2013 Dec 5;13:579. doi: 10.1186/1471-2407-13-579. PMID: 24308346; PMCID: PMC4234193.	Nieodpowiednie punkty końcowe (brak oceny przed i po progresji)

7.3 Wycena punktów rozliczeniowych na podstawie danych NFZ

Tab. 58. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: program lekowy - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,77
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,77
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,77
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,77
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,77
Średnia arytmetyczna		1,77

Tab. 59. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,77
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,77
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,77
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,77
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,77
Średnia arytmetyczna		1,77

Tab. 60. Wycena punktów dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	107,83
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	109,43
Wielkopolski	SZPITAL W PUSZCZYKOWIE IM. PROF. S.T. DĄBROWSKIEGO SPÓŁKA AKCYJNA	108,71
Małopolski	TOWARZYSTWO PRZYJACIÓŁ CHORYCH "HOSPICJUM IM. ŚW. ŁAZARZA"	113,66
Lubelski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W BIAŁEJ PODLASKIEJ	109,48
Średnia arytmetyczna		109,82

Tab. 61. Wycena punktów dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w hospicjum domowym (Informator o zawartych umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ FUNADCJI HOSPICJUM ONKOLOGICZNE W WARSZAWIE	107,83
Pomorski	HOSPICYJNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ	108,81
Wielkopolski	SANCOR ZAKŁAD PALIATYWNEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ I REHABILITACJI W GNIEŹNIE	107,83
Małopolski	MEDI KOMPLEKS SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	113,66
Lubelski	PIEL-MED.PLUS SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	109,48
Średnia arytmetyczna		109,52

Tab. 62. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY - PAŃSTWOWY INSTYTUT BADAWCZY	1,81
Pomorski	UNIwersyteckie Centrum Kliniczne	1,78
Wielkopolski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu	1,8
Małopolski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ SZPITAL UNIwersytecki w Krakowie	1,82
Lubelski	UNIwersytecki Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	1,72
		1,79

Tab. 63. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).

Oddział	Nazwa świadczeniodawcy	Wycena punktu [zł]
Mazowiecki	"CENTRUM MEDYCZNO-DIAGNOSTYCZNE" SP. Z O.O.	2,06
Pomorski	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ PRZYCHODNIA LEKARSKA IM. MARII ORLIKOWSKIEJ - PŁACZEK	1,72
Wielkopolski	POZNAŃSKI OŚRODEK SPECJALISTYCZNYCH USŁUG MEDYCZNYCH	1,72
Małopolski	CENTRUM MEDYCZYNY PROFILAKTYCZNEJ SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,72
Lubelski	"PULS" SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ	1,80
		1,80

7.4 Tablice trwania życia

Populacyjne prawdopodobieństwo zgonu zależne od płci i wieku określono w modelu ekonomicznym na podstawie danych z tablic trwania życia z 2023 roku opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS 2023). Tablice trwania życia zamieszczono w Tab. 64.

Tab. 64. Tablice trwania życia (GUS 2023).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00412	0,00314	51	0,00629	0,00238
1	0,00024	0,00019	52	0,00689	0,00264
2	0,00019	0,00016	53	0,00755	0,00291
3	0,00015	0,00014	54	0,00828	0,00321
4	0,00013	0,00012	55	0,00907	0,00354
5	0,00011	0,00011	56	0,00993	0,00390
6	0,00010	0,00010	57	0,01087	0,00430
7	0,00009	0,00010	58	0,01190	0,00476
8	0,00009	0,00010	59	0,01302	0,00528
9	0,00010	0,00010	60	0,01426	0,00588
10	0,00010	0,00011	61	0,01564	0,00655
11	0,00011	0,00012	62	0,01717	0,00728
12	0,00013	0,00013	63	0,01886	0,00808
13	0,00015	0,00014	64	0,02066	0,00892
14	0,00019	0,00016	65	0,02254	0,00981
15	0,00024	0,00018	66	0,02446	0,01076
16	0,00031	0,00020	67	0,02640	0,01178
17	0,00039	0,00023	68	0,02832	0,01291
18	0,00048	0,00025	69	0,03029	0,01417
19	0,00058	0,00026	70	0,03234	0,01557
20	0,00066	0,00028	71	0,03454	0,01715
21	0,00074	0,00028	72	0,03693	0,01891
22	0,00080	0,00029	73	0,03961	0,02087
23	0,00085	0,00029	74	0,04260	0,02303
24	0,00090	0,00030	75	0,04593	0,02541
25	0,00095	0,00030	76	0,04962	0,02807
26	0,00100	0,00031	77	0,05375	0,03109
27	0,00106	0,00032	78	0,05831	0,03451
28	0,00112	0,00033	79	0,06339	0,03846
29	0,00119	0,00035	80	0,06914	0,04309
30	0,00126	0,00037	81	0,07571	0,04853
31	0,00134	0,00040	82	0,08318	0,05486
32	0,00143	0,00043	83	0,09176	0,06231
33	0,00153	0,00047	84	0,10141	0,07089

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
34	0,00164	0,00052	85	0,11203	0,08058
35	0,00177	0,00057	86	0,12345	0,09130
36	0,00191	0,00061	87	0,13550	0,10303
37	0,00206	0,00067	88	0,14792	0,11554
38	0,00222	0,00072	89	0,16071	0,12884
39	0,00238	0,00077	90	0,17387	0,14294
40	0,00254	0,00083	91	0,18744	0,15788
41	0,00272	0,00089	92	0,20148	0,17364
42	0,00291	0,00097	93	0,21602	0,19025
43	0,00313	0,00105	94	0,23100	0,20761
44	0,00338	0,00115	95	0,24637	0,22563
45	0,00367	0,00127	96	0,26204	0,24417
46	0,00400	0,00141	97	0,27794	0,26308
47	0,00437	0,00156	98	0,29398	0,28220
48	0,00479	0,00174	99	0,31007	0,30138
49	0,00525	0,00193	100	0,32612	0,32044
50	0,00575	0,00215	-		

7.5 Użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Tab. 65. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Dekrement użyteczności	Źródło danych	Pierwotne źródło danych
Anemia	████	████████	████████████████████
Biegunka	████	████████	████████
Zmęczenie	████	████████	████████
Gorączka neutropeniczna	████	████████	████████
Hiperglikemia	██		████████████████████
Nadciśnienie	██		████████
Hipertriglicerydemia	██		████████████████████
Hipokalcemia	██		████████████████████
Hipokaliemia	██		████████████████████
Hiponatremia	████		████████████████████
Reakcja związana z infuzją	██	████████	████████
Leukopenia	████	████████	████████████████████
Zmniejszona liczba limfocytów	█	████	████████
Neutropenia	████	████████	████████
Zmniejszona liczba neutrofili	█	████████	████████
Pancytopenia	████	████████	████████████████████
Zmniejszona liczba płytek krwi	██	████████	████████████████████
Zapalenie płuc	████	████████	████████████████████
Małopłytkowość	████	████████	████████████████████

Wymioty			
Zmniejszona liczba białych krwinek			

Tab. 66. Czas trwania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.

Zdarzenie niepożądane	N	Czas trwania (tygodnie)	SE	Referencja
Anemia	154	1,96	0,145	ASTRUM-005
Biegunka	2	1,14	0,857	ASTRUM-005
Zmęczenie	4	3,43	2,264	ASTRUM-005
Gorączka neutropeniczna	12	0,81	0,122	ASTRUM-005
Hiperglikemia	6	2,33	1,372	ASTRUM-005
Nadciśnienie	11	1,69	0,672	ASTRUM-005
Hipertriglicerydemia	31	4,34	0,367	ASTRUM-005
Hipokalcemia	5	1,69	0,444	ASTRUM-005
Hipokaliemia	14	0,58	0,076	ASTRUM-005
Hiponatremia	97	1,51	0,156	ASTRUM-005
Reakcja związana z infuzją		0,14		Założenie (1 dzień)
Leukopenia	86	0,67	0,049	ASTRUM-005
Zmniejszona liczba limfocytów	48	0,97	0,113	ASTRUM-005
Neutropenia	215	0,83	0,038	ASTRUM-005
Zmniejszona liczba neutrofili	396	0,75	0,027	ASTRUM-005
Pancytopenia	62	2,41	Zakres: 1 - 5,29	NICE 2020/TA638
Zmniejszona liczba płytek krwi	165	0,92	0,126	ASTRUM-005
Zapalenie płuc	17	1,99	0,507	ASTRUM-005
Małopłytkowość	60	0,90	0,089	ASTRUM-005
Wymioty	9	2,02	1,359	ASTRUM-005
Zmniejszona liczba białych krwinek	214	0,74	0,042	ASTRUM-005

7.6 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami

Tab. 67 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny leków przyjęte na podstawie danych refundacyjnych NFZ (DGL 2024, DGL 2025) oraz Obwieszczenia MZ z dnia 19 marca 2025 r. (Obwieszczenie MZ).
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdziały: 2.12, 3.2.1, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Aneks 7.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywalnych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Parametry wejściowe wraz z opisem i założeniami zamieszczono w rozdziale 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
§ 5.3 W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Tabela
§ 5.4 Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
§ 5.5 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	Wyniki uwzględniają oba warianty cenowe.
• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	
§ 5.6 Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;	Nie dotyczy
• oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);	Nie dotyczy
• kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Nie dotyczy
§ 5.7 Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdział 2.14
§ 5.8 Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział 7.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do użyskania oszacowań;	Rozdział 2.12
• uzasadnienie zakresów zmienności;	
• oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.	Wpływ zmienność parametrów wejściowych testowano w ramach analizy wrażliwości.
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; • z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Rozdział 2.2
§ 5.11 Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.3
§ 5.12 Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądu systematycznego analiz

Wymaganie	Rozdział / Tabela
	ekonomicznych w aneksach 7.1 i 7.2
§ 8 Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Piśmiennictwo
• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Spis rycin

Ryc. 1. Możliwe przejścia między stanami zdrowia pacjentów kwalifikujących się do modelu.	12
Ryc. 2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT badania (data odcięcia: 7 maja 2024 r.).	14
Ryc. 3. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia wolnego od progresji choroby - Hetronifly®.	16
Ryc. 4. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia wolnego od progresji choroby - ramię grupy kontrolnej.	16
Ryc. 5. Przebieg PFS wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych.	17
Ryc. 6. Przeżycie ogólne (OS) w populacji ITT badania (data odcięcia: 7 maja 2024 r.). ...	18
Ryc. 7. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia ogólnego - Hetronifly®.	20
Ryc. 8. Dopasowanie rozkładów do danych przeżycia ogólnego - ramię grupy kontrolnej.	20
Ryc. 9. Przebieg OS wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych.	21
Ryc. 10. Krzywa Kaplana-Meiera dla TTOT w badaniu ASTRUM-005 (populacja ITT).	22
Ryc. 11. Dopasowanie rozkładów do danych TTOT - Hetronifly®.	24
Ryc. 12. Dopasowanie rozkładów do danych TTOT - ramię grupy kontrolnej.	24
Ryc. 13. Przebieg TTOT wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla obu grup leczonych.	25
Ryc. 14. Przebieg TTOT wg danych klinicznych z badania ASTRUM-005 + wynik dopasowania modelu log-logistycznego dla grup leczonych.	26
Ryc. 21. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).	74
Ryc. 22. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań użyteczności (diagram PRISMA).	80

Spis tabel

Tab. 1. Problem decyzyjny analizy ekonomicznej z uwzględnieniem schematu PICO.	8
Tab. 2. Zestawienie parametrów modelu dotyczących charakterystyki populacji (badanie ASTRUM-005).	11
Tab. 3. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej PFS z badania ASTRUM-005.	15
Tab. 4. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywych PFS z badań komparatorów.	17
Tab. 6. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej OS z badania ASTRUM-005.	19
Tab. 8. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywych OS z badań komparatorów.	22
Tab. 9. Wyniki dopasowania modeli parametrycznych do przebiegu krzywej TTOT z badania ASTRUM-005.	23
Tab. 10. Tygodniowa częstość zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.	27
Tab. 11. Koszty serplulimabu na podstawie informacji przekazanych przez Wnioskodawcę.....	29
Tab. 12. Koszt za mg karboplatyny i etopozydu (DGL 2025).	31
Tab. 13. Oszacowanie liczby rozliczonych mg atezolizumabu refundowanego w ramach programów lekowych w 2024 r. (Uchwała Rady NFZ).	32
Tab. 14. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji atezolizumabu (DGL 2024).	32
Tab. 15. Oszacowanie liczby rozliczonych mg durwalumabu refundowanego w ramach programów lekowych w 2024 r. (Uchwała Rady NFZ).	33
Tab. 16. Oszacowanie średniego kosztu NFZ za mg refundacji durwalumabu (DGL 2024)... ..	33
Tab. 17. Koszt hospitalizacji w programie lekowym zgodnie z Zarządzeniem Nr 20/2025/DGL ujedn.	34
Tab. 18. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 11/2025/DGL (ujedn.).....	35
Tab. 19. Koszt podania leków w analizowanych schematach leczenia.	35
Tab. 20. Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w PL B.6 (Zarządzenie 129/2024/DGL ujedn.).	35
Tab. 21. Koszt monitorowania skuteczności chemioterapii (Zarządzenie 11/2025/DGL ujedn.).	36
Tab. 22. Koszt wizyty specjalistycznej w ramach monitorowania leczenia (Zarządzenie 23/2025/DSOZ ujedn.)	36
Tab. 23. Chemioterapia stosowana w kolejnych liniach leczenia.....	38
Tab. 24. Koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 11/2025/DGL (ujedn.).....	38
Tab. 25. Koszt podania leków w kolejnej linii leczenia.	38

Tab. 26. Koszt za mg substancji czynnych stosowanych w kolejnej linii leczenia (DGL 2025, Przetargi).	39
Tab. 27. Odsetek pacjentów stosujących PCI.	40
Tab. 28. Koszt PCI.	40
Tab. 29. Oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych według danych ze statystyk JGP (NFZ 2023).	41
Tab. 30. Koszt zdarzenia niepożądanego: anemia, hiperglikemia, hipertriglicerydemia, hipokalcemia, hipokaliemia, hiponatremia, leukopenia, zmniejszona liczba limfocytów, neutropenia zmniejszona liczba neutrofili, pancytopenia, zmniejszona liczba płytek krwi, małopłytkowość i zmniejszona liczba białych krwinek na podstawie statystyk JGP z 2023 roku (NFZ 2023).	43
Tab. 31. Koszt zdarzenia niepożądanego: zapalenie płuc (NFZ 2023).	43
Tab. 32. Koszt opieki paliatywnej na podstawie sprawozdania Stowarzyszenia Hospicjum im. św. Wawrzyńca za rok 2023 (Hospicjum 2023).	44
Tab. 33. Wycena świadczeń w opiece paliatywnej (Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ [Załącznik 1]).	44
Tab. 34. Oszacowane użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji.	46
Tab. 35. Odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego zestawu użyteczności.	47
Tab. 36. Podsumowanie parametrów wejściowych modelu ekonomicznego.	48
Tab. 37. Parametry uwzględnione w analizie probabilistycznej.	50
Tab. 38. Metodyka i wyniki z odnalezionych analiz ekonomicznych.	52
Tab. 39. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie z RSS.	57
Tab. 40. Wyniki analizy dla scenariusza podstawowego w wariancie bez RSS.	57
Tab. 41. Wyniki analizy progowej dla porównania z atezolizumabem: scenariusz podstawowy.	58
Tab. 42. Wyniki analizy progowej dla porównania z durwalumabem: scenariusz podstawowy.	58
Tab. 43. Wyniki analizy progowej dla porównania z chemioterapią: scenariusz podstawowy.	58
Tab. 44. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z atezolizumabem + chemioterapia.	60
Tab. 45. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z atezolizumabem + chemioterapia.	60
Tab. 46. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z durwalumabem + chemioterapia.	61
Tab. 47. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z durwalumabem + chemioterapia.	61
Tab. 48. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant z RSS) dla porównania z chemioterapią.	62
Tab. 49. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości (wariant bez RSS) dla porównania z chemioterapią.	63

Tab. 50. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z atezolizumabem + chemioterapia.	63
Tab. 51. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z durwalumabem + chemioterapia.	64
Tab. 52. Wyniki cen progowych dla sc. analizy wrażliwości dla porównania z chemioterapią.	64
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed na dzień 13.05.2025 r.	70
Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase na dzień 13.05.2025 r.	72
Tab. 58. Zestawienie publikacji zakwalifikowanych do przeglądu analiz ekonomicznych.	74
Tab. 59. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wraz z powodem odrzucenia.	75
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań użyteczności w bazie MEDLINE (PubMed) w dniu 15.05.2025.	78
Tab. 61. Publikacje zakwalifikowane do przeglądu użyteczności.	80
Tab. 62. Publikacje odrzucone w ramach przeglądu użyteczności wraz z powodem odrzucenia.	80
Tab. 63. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: program lekowy - leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej (Informator o Umowach NFZ).	83
Tab. 64. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: chemioterapia w trybie jednodniowym z zakresem skojarzonym (Informator o Umowach NFZ).	83
Tab. 65. Wycena punktów dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym (Informator o zawartych umowach NFZ).	83
Tab. 66. Wycena punktów dla opieki paliatywnej i hospicyjnej: świadczenia w hospicjum domowym (Informator o zawartych umowach NFZ).	84
Tab. 67. Wycena punktów dla świadczenia szpitalnego: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).	84
Tab. 68. Wycena punktów dla ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: świadczenia w zakresie onkologii (Informator o Umowach NFZ).	84
Tab. 69. Tablice trwania życia (GUS 2023).	85
Tab. 70. Zmniejszenie użyteczności wynikające z występowania zdarzeń niepożądanych.	87
Tab. 71. Czas trwania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu ekonomicznym.	88
Tab. 72 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	89

Bibliografia

- AE Imfinzi 2021** Imfinzi (durwalumab) w leczeniu chorych z rozległym drobnokomórkowym rakiem płuca. Analiza ekonomiczna. HealtQuest, 2021.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/087/AW/087_OT.4231.27.2021_Imfinzi_AE.pdf [dostęp: 23.05.2025]
- AE Tecentriq 2019** Tecentriq (atezolizumab) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia drobnokomórkowego raka płuca w stadium rozległym. Analiza ekonomiczna. HealthQuest, 2019.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/031/AW/31_ae_ot.4331.6.2020_tecentriq_drp.pdf [dostęp: 23.05.2025]
- AK 2025** ██████████ Serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Analiza kliniczna. Warszawa 2025.
- APD 2025** ██████████ Serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025
- ASCO 2023** Humera Khurshid et al. Systemic Therapy for Small-Cell Lung Cancer: ASCO-Ontario Health (Cancer Care Ontario) Guideline. JCO 41, 5448-5472(2023).
- ASTRUM-005** Cheng Y, Han L, Wu L et al.; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232.
Cheng 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. Journal of clinical oncology 2024 Vol. 42 Issue 16.
- BIA 2025** ██████████ Serplulimab (Hetronifly®) w skojarzeniu z chemioterapią w I linii leczenia rozległego drobnokomórkowego raka płuca. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2025.
- 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. The Lancet 2019 Vol. 394 Issue 10212 Pages 1929-1939.
- Cheng 2022** Cheng Y, Han L, Wu L et al.; ASTRUM-005 Study Group. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Sep 27;328(12):1223-1232.
- ChPL Hetronifly** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hetronifly
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/hetronifly-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.05.2025]
- ChPL Imfinzi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Imfinzi
www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.05.2025]
- ChPL Tecentriq** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tecentriq
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.05.2025]
- DGL 2024** NFZ. Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-grudzień 2024 r.

- <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8738.html> [dostęp: 29.04.2025]
- DGL 2025** NFZ. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2025 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8751.html> [dostęp: 29.04.2025]
- Doyle 2008** Doyle S., Lloyd A, Walker M. Health State Utility Scores in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer'. *Lung Cancer* 2008;62 (3): 374-80.
- Dylewska 2016** Dylewska M, Mikułowska M, Nowak s, Falkiewicz B. Rak płuca w Polsce - perspektywa społeczna i medyczna 2016, Warszawa 2016.
- ESMO 2021** Dingemans AC, Früh M, Ardissoni 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.
- GABI** Generics and Biosimilar Initiative. US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>, dostęp: 31.05.2017.
- GUS 2023** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html> [dostęp: 18.04.2025]
- GUS 2023a** <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html> [dostęp: 16.05.2025].
- GUS 2025** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> [dostęp: 22.05.2025]
- Hernández-Alava 2017** Hernandez-Alava M, Pudney S. Econometric modelling of multiple self-reports of health states: The switch from EQ-5D-3L to EQ-5D-5L in evaluating drug therapies for rheumatoid arthritis. *J Health Econ.* 2017;55:139-52.
- Hernández-Alava 2023** Hernández-Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. *PharmacoEconomics* 2023;41 (2): 199-207.
- Hospicjum 2023** Stowarzyszenie Hospicjum im, św, Wawrzyńca, Sprawozdanie merytoryczne z działalności Stowarzyszenia w roku 2023. https://hospicjum.gdynia.pl/wp-content/uploads/2024/08/SPRAWOZDANIE-MERYTORYCZNE-za-2023_11zon.pdf [dostęp: 23.05.2025]
- IMpower133** Horn L, Mansfield AS, Szczesna 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.
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.
- Informator o umowach NFZ** <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp: 30.07.2024]
- Komunikat DGL** Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w latach 2014-2016 <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>, dostęp: 23.06.2017.
- Liang 2023** Liang X, Chen X, Li H, Li Y. Cost-effectiveness analysis of first-line serplulimab combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. Costeffectiveness analysis of first-line serplulimab combined with

	chemotherapy for extensivestage small cell lung cancer. <i>Front. Public Health</i> 2023;11:1156427.
Long 2023	Long Y, Xu Y, Liao L, et al. Cost-effectiveness analysis of serplulimab combined with chemotherapy in the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer from the perspective of the healthcare system in China. <i>BMJ Open</i> 2023;13:e072106.
Nafees 2008	Nafees B, Stafford B, Gavriel S et al. Health State Utilities for Non Small Cell Lung Cancer. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 6; 2008:84.
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Small Cell Lung Cancer. Version 4.2025 – January 13, 2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf [dostęp: 24.04.2025 r.]
NCI 2025	National Cancer Institute. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/lung/hp/small-cell-lung-treatment-pdq#_124 [dostęp: 24.04.2025 r.]
NFZ 2023	NFZ. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów w 2023 roku. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 30.07.2024]
NICE 2020/TA638	Technology appraisal guidance. Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta638 [dostęp: 22.05.2025 r.]
NICE TA181	Pemetrexed for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer NICE 181. 2009. NICE. 23 September 2009. https://www.nice.org.uk/Guidance/TA181 .
NICE TA347	Nintedanib for Previously Treated Locally Advanced, Metastatic, or Locally Recurrent Non-small-cell Lung Cancer NICE TA 347'. 2015. NICE. 22 July 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta347 .
NICE TA428	Pembrolizumab for Treating PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer after Chemotherapy NICE TA 428'. 2017. NICE.
Obwieszczenie MZ	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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r [dostęp: 21.05.2025]
Przetargi	https://platformazakupowa.pl/transakcja/898939 [dostęp: 23.05.2025] https://platformazakupowa.pl/transakcja/885137 [dostęp: 23.05.2025]
PTOK 2022	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A et al. Thoracic neoplasms. <i>Oncol Clin Pract.</i> 2022; 18.
Shao 2023	Shap T, Zhao M, Liang L, Tang W. Serplulimab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy for Treatment of US and Chinese Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis to Inform Drug Pricing. <i>BioDrugs</i> 2023;37:421–432.
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 6/2025/IV z dnia 10 kwietnia 2025 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html [dostęp: 29.04.2025]

Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Xiang 2023	Xiang G, Jiang T, Gan L et al. Cost-effectiveness of serplulimab as first-line therapy for extensive-stage small cell lung cancer in China. <i>Front. Immunol.</i> 2023; 14:1223020.
Yang 2019	Yang S-C, Kuo Chin-Wie, Lai Wu-Wie et al. Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> 2019;14(11):1892-1900.
Yi 2024	Yi L, Zhou Z, Zeng X et al. First-line treatments for extensive-stage small-cell lung cancer with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy: a China-based costeffectiveness analysis. <i>Front. Immunol.</i> 2024;15:1408928.
Zarządzenie 129/2024/DGL ujedn.	Zarządzenie nr 175/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43453/ [dostęp: 23.05.2025]
Zarządzenie 23/2025/DSOZ ujedn.)	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43515/ [dostęp: 23.05.2025]
Zarządzenie Nr 20/2025/DGL ujedn.	Zarządzenie Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43510/ [dostęp: 29.04.2025]
Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 11/2025/DGL ujedn.	Zarządzenie Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43485/ [dostęp: 29.04.2025]
Zheng 2024	Zheng Z, Chen H, Cai H. Cost-effectiveness analysis of serplulimab combination therapy versus chemotherapy alone for patients with extensive-stage small cell lung cancer. <i>Front. Oncol.</i> 2024;13:1259574.
Zhu 2022	Zhu Y, Liu K, Qin Q and Zhu H. Serplulimab plus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: A costeffectiveness analysis. <i>Front. Immunol.</i> 2023;13:1044678.