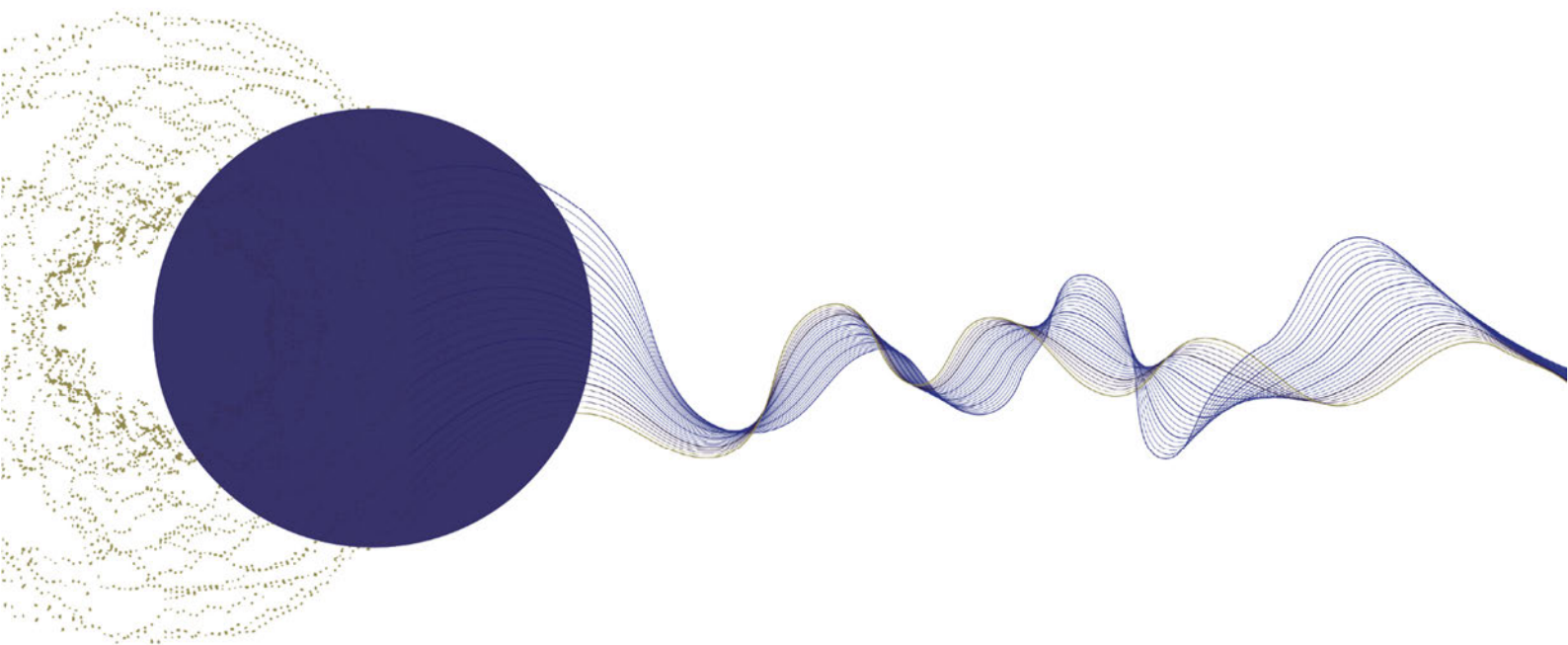




ANALIZA EKONOMICZNA

Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu
nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego
lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka
przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej
na pochodnych platyny

WERSJA 1.0,
KRAKÓW, MARZEC 2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 25.03.2025

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

BeiGene Poland sp. z o. o.

Rondo Ignacego Daszyńskiego 2b
00-843 Warszawa

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	10
1.1. Cel	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. Metodyka	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Struktura modelu	14
2.3. Populacja docelowa	16
2.4. Porównywane interwencje	16
2.5. Perspektywa analizy	17
2.6. Horyzont czasowy analizy	17
2.7. Efekty zdrowotne	18
2.8. Koszty	19
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	19
2.10. Dyskontowanie	19
2.11. Korekta połowy cyklu	20
2.12. Próg opłacalności	20
2.13. Analiza wrażliwości	20
3. Dane źródłowe	23
3.1. Charakterystyka populacji	23
3.2. Śmiertelność naturalna	26
3.3. Efektywność interwencji	27
3.4. Zdarzenia niepożądane	39
3.5. Użyteczności	40
3.6. Zużycie zasobów	45
3.7. Koszty	51
4. Wyniki	67
■ [Redacted]	67
■ [Redacted]	68
5. Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
■ [Redacted]	71
■ [Redacted]	74
■ [Redacted]	78
6. Analiza wrażliwości	83
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	83
■ [Redacted]	86
6.3. Podsumowanie	92

7.	Walidacja	93
7.1.	Walidacja wewnętrzna	93
7.2.	Walidacja konwergencji	93
7.3.	Walidacja zewnętrzna.....	94
8.	Podsumowanie i wnioski.....	95
9.	Ograniczenia.....	97
10.	Dyskusja.....	98
11.	Bibliografia	100
12.	Spis elementów	103
13.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	107
Aneks A.		109
	■ [REDACTED]	109
A.2.	Efektywność interwencji dla scenariusza ROW	128
A.3.	Strategie wyszukiwania	129
A.4.	Odnalezione analizy ekonomiczne	136

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaike (<i>Akaike Information Criterion</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwarza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (<i>Best Supportive Care</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost-Minimization Analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTH	Chemioterapia
DOC	Docetaksel
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ESCC	Rak płaskonabłonkowy przełyku (<i>Esophageal Squamous Cell Carcinoma</i>)
FU	Fluorouracyl
FU + IRI	Schemat złożony z fluorouracylu oraz irynotekanu
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IRI	Irynotekan
K-M	Krzywa Kaplana-Meiera
MD	Pominięte dawki (<i>Missed doses</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIV	Nivolumab
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PAC	Paklitaksel
PBR	Pembrolizumab
PD	Progresja choroby (<i>Progressive Disease</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PSM	Model czasu podzielonego (<i>Partitioned Survival Model</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RDI	Względna intensywność dawki (<i>Relative Dose Intensity</i>)
ROW	Populacja pacjentów z uwzględnieniem wyłącznie Europy i Ameryki Północnej (<i>Rest of World</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
TIS	Tislelizumab
ToT	Czas trwania leczenia (<i>Time on Treatment</i>)

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności tislelizumabu (TIS, Tevimbra®) w monoterapii w II linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC, ang. *esophageal squamous cell carcinoma*), po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

METODYKA

Analizę ekonomiczną poprzedzono analizą problemu decyzyjnego [1] i analizą kliniczną [2]. W ramach tych analiz został określony problem decyzyjny, ustalono komparatory oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Interwencją ocenianą w analizie jest tislelizumab. Komparatorami są: niwolumab w monoterapii (komparator główny) oraz chemioterapia standardowa zdefiniowana jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej (komparator dodatkowy).

Ze względu na wykazaną w ramach analizy klinicznej wyższą skuteczność interwencji ocenianej w porównaniu z CTH analizę ekonomiczną dla porównania z tym komparatorem przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. [REDACTED]

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu ekonomicznym opracowanym w programie Microsoft Excel® dostarczonym przez Zamawiającego. Otrzymany model zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model uzupełniono o kalkulacje ceny progowej. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Cenę preparatu Tevimbra® uzyskano od Zamawiającego. Uwzględniono proponowaną przez Zamawiającego umowę dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk-sharing scheme*) dla tego leku. W ramach analizy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszty podania leków, koszty monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia poza programem lekowym, koszty monitorowania stanu pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia, koszty monitorowania stanu pacjenta po progresji choroby, koszty kolejnej linii leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za leki, wyniki z perspektywy NFZ są tożsame z wynikami z łącznej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ + pacjent).

WYNIKI

[illegible]

WNIOSKI KOŃCOWE

Przeprowadzona [REDAKTOWANE] wykazała, że terapia TIS generuje wyższe koszty niż terapia NIV, a różnica w całkowitych kosztach pomiędzy terapią TIS oraz NIV wynosi [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia TIS przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż IRI. Mimo wyższych kosztów TIS w porównaniu z IRI, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka wartość współczynnika ICUR dla tego porównania wynosi [REDAKTOWANE], czyli jest poniżej aktualnego progu opłacalności w Polsce. Wyniki wskazują zatem na opłacalność interwencji ocenianej w porównaniu z IRI. W porównaniu z DOC oraz PAC zastosowanie terapii TIS wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Tevimbra®. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii tislelizumabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności tislelizumabu (TIS, Tevimbra®) w monoterapii w II linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku (ESCC, ang. *esophageal squamous cell carcinoma*), po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

POPULACJA

Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (analiza problemu decyzyjnego, APD [1]).

INTERWENCJA

Tislelizumab w monoterapii w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL).

KOMPARATORY

- komparator główny: niwolumab w monoterapii (NIV),
- komparator dodatkowy: chemioterapia standardowa (CTH), zdefiniowana jako opcje terapeutyczne stosowane i refundowane w Polsce w populacji docelowej.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy klinicznej [2], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W przypadku porównania z CTH w badaniu RATIONALE-302 wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia całkowitego u pacjentów poddanych terapii tislelizumabem w porównaniu do otrzymujących chemioterapię. Mediana przeżycia całkowitego w analizowanej grupie pacjentów wyniosła 8,6 miesiąca dla TIS oraz 6,3 miesiące dla CTH. Współczynnik hazardu względnego wraz z przedziałem ufności dla punktu przeżycie całkowite dla porównania z CTH wyniósł

Współczynnik hazardu względnego wraz z przedziałem ufności dla punktu końcowego progresja choroby lub zgon dla porównania z CTH wyniósł

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wyniósł 20% dla TIS oraz 10% dla CTH.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie należy przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów. W przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów dopuszcza się przeprowadzenie jedynie analizy konsekwencji kosztów.

W świetle powyższych spostrzeżeń analizę dla porównania z NIV przeprowadzono, natomiast dla porównania z CTH w formie w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne

z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4].

Tabela 1.
Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań - zestawienie

Porównanie	Metodyka analizy
TIS vs NIV	
TIS vs CTH	Analiza użyteczności kosztów

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównania z CTH przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności, natomiast dla porównania z NIV w formie [REDACTED]. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego oraz dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L\text{ vs }K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.12).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie (RATIONALE-302) pozwalające na wykazanie wyższości leku nad technologią opcjonalną (chemioterapią standardową) (patrz rozdz. 1.2). W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności wymienione w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [5].

W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu ekonomicznym opracowanym w programie Microsoft Excel® dostarczonym przez Zamawiającego, który w dalszej części dokumentu nazywany będzie modelem oryginalnym / globalnym. Otrzymany model zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model uzupełniono o kalkulację ceny progowej. Wszelkie zmiany wprowadzone w modelu spowodowane były potrzebą dostosowania obliczeń do warunków polskich.

Model ekonomiczny wykorzystany w analizie symuluje przebieg rozwoju choroby u pacjentów z populacji docelowej w dożywotnim horyzoncie czasowym i pozwala na przeprowadzenie obliczeń z wykorzystaniem techniki podzielonego czasu (PSM, ang. *partitioned survival model*). W modelu wyodrębniono następujące stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PFS),
- progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),
- zgon (ang. *death*).

W dostarczonym przez Zamawiającego modelu PSM przynależność do danego stanu obliczana jest jako obszar pod lub pomiędzy odpowiednimi, ekstrapolowanymi krzywymi przeżycia OS i PFS.

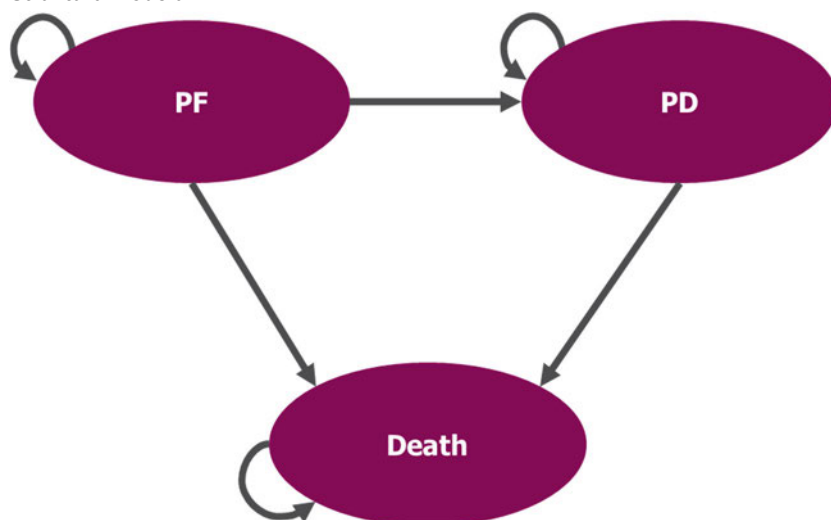
Modelowanie z jej wykorzystaniem jest powszechnie stosowane w analizach dotyczących chorób onkologicznych i jest odpowiednie do opisywania postępujących, przewlekłych stanów zdrowia zdefiniowanych przez krzywe czasu do wystąpienia zdarzenia.

Na początku modelowania wszyscy pacjenci znajdują się w stanie PFS. W kolejnych cyklach mogą przejść do stanu progresji lub zgonu. W każdym następnym cyklu pacjenci, którzy nie zmarli, są klasyfikowani według statusu progresji, co oznacza, że znajdują się w stanie PFS lub PD, co wpływa na ich jakość życia oraz generowane koszty. Stan zdrowia pacjenta jest określany na podstawie parametrów skuteczności, przedstawionych w postaci krzywych przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Krzywa PFS wskazuje odsetek pacjentów, którzy w danym czasie pozostają w stanie PFS. Przypisanie do stanu PD w danym momencie wynika z różnicy między PFS a OS, natomiast przypisanie do stanu zgonu oblicza się jako różnicę między 100% (czyli całą kohortą początkową), a OS. Dodatkowo modelowany jest czas trwania leczenia, który jest niezależny od czasu do wystąpienia progresji. Określenie czasu trwania leczenia opiera się na krzywej ToT (ang. *time on treatment*). Koszty oraz wartości użyteczności zależą od tego, czy pacjent jest leczony w stanie PFS, czy nie.

W obliczeniach dla krzywych OS uwzględniono korektę z uwzględnieniem śmiertelności naturalnej - prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej Polski są w każdym cyklu porównywane z prawdopodobieństwami zgonu wynikającymi z przyjętej krzywej OS dla TIS i komparatorów, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest wyższa z porównywanych wartości. W obliczeniach dla krzywych PFS uwzględniono korektę tak, aby odsetek pacjentów będących w danym cyklu w stanie PFS nie był wyższy niż odsetek pacjentów z tego cyklu będących w stanie OS.

Strukturę modelu zaprezentowano poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Struktura modelu



Schemat zaimplementowano z modelu oryginalnego.

Parametry kosztowe zostały przypisane do każdego stanu zdrowia, a odpowiednie wartości użyteczności przyporządkowano w zależności od zaawansowania choroby i rodzaju otrzymywanego

Populację niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (II linia leczenia), którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (analiza problemu decyzyjnego, APD [1]).

Interwencja oceniana oraz komparatory zostały przyjęte zgodnie z przeprowadzoną analizą problemu decyzyjnego [1]. Interwencją ocenianą w niniejszej analizie jest tislelizumab (Tevimbra®). Komparatorami dla ocenianej interwencji w niniejszej analizie są: niwolumab stosowany w monoterapii (komparatorów główny) oraz chemioterapia standardowa.

Ze względu na konstrukcję otrzymanego modelu obliczeniowego porównanie z CTH przeprowadzono osobno dla poszczególnych terapii uwzględnionych w ramach CTH. W konsekwencji, w ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki dla czterech porównań (z NIV, DOC, PAC oraz IRI).

[REDACTED]

Tabela 2.
Rozkład terapii uwzględnionych w ramach komparatora dla porównania TIS vs IRI – analiza podstawowa

Schemat leczenia	Udział terapii	

a) wartości otrzymane na podstawie badania ankietowego i przeskalowane do 100%

Tabela 3.
Rozkład terapii uwzględnionych w ramach komparatora dla porównania TIS vs IRI – scenariusze analizy

Schemat leczenia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I (scenariusz C_IRI_1)	Analiza wrażliwości II (scenariusz C_IRI_2)

Podsumowując, w ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównania z: NIV stosowanym w monoterapii, DOC stosowanym w monoterapii, PAC stosowanym w monoterapii oraz schematów zawierających IRI, [REDACTED]

Dawkowanie uwzględnionych schematów leczenia zaprezentowano w rozdziale 3.6.1.

2.5. Perspektywa analizy

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnych (program lekowy, katalog chemioterapii) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentów – leki są w całości finansowane ze środków publicznych. Z tego względu przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono w [REDACTED] horyzoncie czasowym, który w przypadku pacjentów z populacji docelowej odpowiada horyzontowi dożywnotniemu. Dożywnotni horyzont czasowy pozwala na ujęcie

pełnego czasu życia pacjentów uwzględnionych w analizie. Założony horyzont czasowy jest zgodny z charakterem analizowanej jednostki chorobowej i pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych [3].

Aby zbadać wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki, w analizie wrażliwości (scenariusz H) przyjęto jego długość równą 17 lat, co w przybliżeniu odpowiada przeciętnemu dalszemu trwaniu życia z populacji ogólnej w wieku [REDACTED] (Tabela 1).

Tabela 4.
Długość horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie wrażliwości (scenariusz H)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.7. Efekty zdrowotne

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące efekty kliniczne:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- występowanie zdarzeń niepożądanych (AE, ang. *adverse events*).

Dane odpowiednie do zasilenia modelu w zakresie skuteczności terapii TIS, DOC, PAC oraz IRI zaczerpnięto z badania RATIONALE-302 w oparciu o dane odnośnie skuteczności tych terapii zamieszczone w modelu oryginalnym. Dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych terapii przyjęto zgodnie z analizą kliniczną [2].

Dane dotyczące przeżycia całkowitego zostały dodatkowo skorygowane z uwzględnieniem przeżycia w populacji ogólnej (określonego na podstawie tablic trwania życia, patrz rozdz. 3.2). Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.3. Uwzględnione efekty zdrowotne mają przełożenie na koszty leczenia, lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY).

W celu określenia użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych uwzględniono wyniki badania RATIONALE-302. Szczegółowy opis przyjętych założeń przedstawiono w rozdziale 3.5.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie, pomimo względnie krótkiej długości cyklu wynoszącej 1 tydzień, uwzględniono korektę połowy cyklu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [3].

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [5], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2021 r. poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł) [7].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności. Analogicznie obliczenia przeprowadzono w odniesieniu do LY.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, błąd standardowy wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań, a w przypadku braku odpowiednich danych, za autorami modelu oryginalnego, przyjęto wartość błędu na poziomie 20% od wartości średniej):

- dla średniego wieku przyjęto rozkład normalny, rozkład ten pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości skupione symetrycznie wokół wartości średniej,
- dla odsetków (np. odsetek mężczyzn, względna intensywność dawkowania) oraz użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, tj. że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla parametrów krzywych PFS, OS oraz ToT wykorzystano rozkład Choleskiego, rozkład ten uwzględnia korelacje między parametrami opisującymi daną krzywą,
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład log-normalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- charakterystyki początkowej pacjentów,
- rozkładu krzywych przeżycia (całkowitego i wolnego od progresji choroby) oraz krzywych czasu trwania leczenia dla TIS oraz komparatorów,
- użyteczności stanów zdrowia,
- modyfikacji użyteczności ze względu na wiek,
- dawkowania PAC,
- intensywności dawkowania oraz pominięcia leku,
- rozkładu schematów uwzględnionych w ramach porównania TIS vs IRI dla komparatora,
- rozkładu terapii uwzględnionych w ramach BSC stosowanego w kolejnej linii leczenia,
- kosztu monitorowania pacjenta bez aktywnego leczenia,
- sposobu naliczania kolejnej linii leczenia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszej analizie uwzględniono następujące charakterystyki początkowe pacjentów:

- wiek, odsetek mężczyzn (w celu określenia śmiertelności naturalnej pacjentów),
- powierzchnię ciała (w celu określenia wielkości dawek leków).

Charakterystyka początkowa populacji została określona w oparciu o dane z badania RATIONALE-302 [8]. Wykorzystanie danych z badania klinicznego pozwala zachować spójność pomiędzy uwzględnionymi w analizie wynikami klinicznymi (w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa) oraz charakterystyką pacjentów, dla których wyniki te zostały uzyskane.

Porównując charakterystyki pacjentów z badania RATIONALE-302 zaobserwowano znaczącą różnicę w wartościach dla odsetka mężczyzn oraz średniej powierzchni ciała dla pacjentów z Europy i Ameryki Północnej (populacja ROW – ang. *rest of world* w badaniu) w porównaniu z pełną populacją badania obejmującą dodatkowo pacjentów pochodzących z Azji (Chiny, Japonia i Korea Południowa) [8] (Tabela 5)

Tabela 5.
Charakterystyka początkowa pacjentów – badanie RATIONALE-302

Parametr	Europa i Ameryka Północna (ROW)	Pełna populacja badania (Europa, Ameryka Północna i Azja)
Średni wiek [lata]	████	████
Odsetek mężczyzn	██████	██████
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	████	████

W celu określenia charakterystyk najbardziej odpowiednich dla polskich pacjentów, w analizie podstawowej parametry określające charakterystykę początkową pacjentów określono na podstawie danych wyłącznie z Europy oraz Ameryki Północnej (populacja ROW). Przyjęcie średniej powierzchni ciała pełnej populacji pacjentów z badania RATIONALE-302 mogłoby prowadzić do zaniżenia kosztów leków, których dawkowanie jest zależne od tych charakterystyk.

Ze względu na brak innych danych o charakterystykach odpowiednich dla polskich pacjentów z ESCC, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz BCh) uwzględniono średnią masę ciała oraz średni wzrost populacji ogólnej Polski ≥ 18 r.ż.

W celu wyznaczenia średniego wzrostu populacji ogólnej Polski ≥ 18 r.ż. wykorzystano dane dotyczące średniego wzrostu z podziałem na kategorie wiekowe oraz płeć opublikowane przez GUS w raporcie na temat stanu zdrowia ludności Polski w 2009 roku [9] (Tabela 6– najnowsze opublikowane dane przez

GUS dotyczące średniego wzrostu, w publikacjach na temat stanu zdrowia ludności Polski w 2014 i 2019 roku dla populacji dorosłej raportowano indeks masy ciała, natomiast nie prezentowano danych dotyczących wzrostu populacji powyżej 18. roku życia).

Tabela 6.
Średni wzrost populacji Polski – dane GUS 2009

Grupa wiekowa (lata)	Średni wzrost [cm]	
	Mężczyźni	Kobiety
15-19	176	163
20-29	177	166
30-39	180	166
40-49	178	165
50-59	176	164
60-69	175	162
70-79	173	162
80 lat i więcej	172	161
Średnia ^a	176,7	164,0

a) średni wzrost w populacji Polski osób ≥ 18 r.ż. ważony rozkładem populacji Polski dorosłych ze względu na kategorie wiekowe w 2024 roku [10]

W celu wyznaczenia średniej masy ciała mężczyzn i kobiet w Polsce, oprócz powyższych danych GUS dotyczących średniego wzrostu w poszczególnych kategoriach wiekowych, wykorzystano najnowsze dane GUS z 2019 roku o rozkładzie mężczyzn i kobiet w poszczególnych kategoriach wiekowych według indeksu masy ciała (BMI) [11] (Tabela 7).

Tabela 7.
Rozkład mężczyzn i kobiet w poszczególnych kategoriach wiekowych według indeksu masy ciała (BMI) – dane GUS 2019

Grupa wiekowa (lata)	Znaczna Niedowaga (BMI poniżej 16,0)	Niedowaga (BMI 16,0-18,49)	W normie-niski przedział (BMI 18,5-22,99)	W normie-wysoki przedział (BMI 23,0-24,99)	Nadwaga-niski przedział (BMI 25,0-27,49)	Nadwaga-wysoki przedział (BMI 27,5-29,99)	Otyłość (BMI 30,0 i więcej)	Średnie BMI w grupie wiekowej ^a
Mężczyźni								
15-19	1,2	9,5	52,7	16,5	11,2	5,5	3,4	22,3
20-29	0,5	1,8	25,0	25,8	25,1	14,7	7,2	24,8
30-39	0,7	0,3	14,6	19,2	26,9	20,9	17,4	26,3
40-49	0,5	0,1	8,8	17,4	31,3	21,4	20,5	26,9
50-59	0,6	0,3	7,6	15,0	24,9	23,0	28,6	27,5
60-69	0,2	0,5	9,2	15,1	22,9	24,7	27,4	27,4
70-79	0,6	0,5	11,0	16,1	26,8	20,8	24,1	27,0
80 lat i więcej	0,0	0,4	12,0	24,0	25,3	19,1	19,3	26,5
Kobiety								
15-19	1,6	16,6	52,4	16,9	6,0	3,6	2,8	21,5
20-29	1,0	9,0	49,5	17,1	10,1	6,8	6,4	22,7
30-39	0,3	5,0	42,2	18,2	15,6	8,8	9,8	23,8
40-49	0,7	2,2	29,9	20,9	17,9	12,3	16,1	25,0

Grupa wiekowa (lata)	Znaczna Niedowaga (BMI poniżej 16,0)	Niedowaga (BMI 16,0-18,49)	W normie-niski przedział (BMI 18,5-22,99)	W normie-wysoki przedział (BMI 23,0-24,99)	Nadwaga-niski przedział (BMI 25,0-27,49)	Nadwaga-wysoki przedział (BMI 27,5-29,99)	Otyłość (BMI 30,0 i więcej)	Średnie BMI w grupie wiekowej ^a
50-59	0,3	0,8	18,5	20,3	21,5	15,8	22,8	26,3
60-69	0,1	1,1	15,5	14,6	23,4	18,3	26,9	26,8
70-79	0,5	1,0	12,8	12,9	22,6	20,1	30,0	27,2
80 lat i więcej	0,0	3,0	19,3	15,4	23,5	17,0	21,8	26,1

a) do obliczeń średniej przyjęto środek danego zakresu BMI (np. $(18,5+22,99)/2$ dla kategorii „w normie - niski przedział”), a w przypadku kategorii skrajnych: przyjęto wartość BMI = 15,5 dla kategorii „znaczna niedowaga” oraz BMI = 31,5 dla kategorii „otyłość”

Na podstawie wyznaczonego powyżej średniego BMI oraz średniego wzrostu w poszczególnych kategoriach ze względu na wiek, wyznaczono średnią masę ciała dla każdej z grup wiekowych. Biorąc dodatkowo pod uwagę najnowsze dane GUS dotyczące rozkładu populacji Polski dorosłych ze względu na kategorie wiekowe w 2024 roku [10], wyznaczono średni wzrost i masę ciała mężczyzn oraz kobiet w Polsce, które następnie uwzględniono w scenariuszu BCh analizy wrażliwości (Tabela 8).

Tabela 8.
Średni wzrost i masa ciała mężczyzn oraz kobiet w Polsce – obliczenia własne na podstawie danych GUS

Grupa wiekowa (lata)	Liczebność populacji Polski (GUS 2024)	Średni wzrost [cm] (GUS 2009)	Średnia masa ciała [kg] (GUS 2009/2019)
Mężczyźni			
18-19	370 466	176	69,1
20-29	1 943 081	177	77,8
30-39	2 771 279	180	85,4
40-49	3 093 463	178	85,3
50-59	2 301 912	176	85,1
60-69	2 221 678	175	83,9
70-79	1 449 734	173	80,7
80 lat i więcej	500 149	172	78,4
Średnia ważona		176,7	83,0
Kobiety			
18-19	353 163	163	57,3
20-29	1 872 211	166	62,6
30-39	2 695 835	166	65,5
40-49	3 053 790	165	68,1
50-59	2 365 681	164	70,6
60-69	2 589 297	162	70,4
70-79	2 071 200	162	71,3
80 lat i więcej	1 104 029	161	67,8
Średnia ważona		164,0	67,9

Średnią powierzchnię ciała dla kobiet i mężczyzn wyznaczono korzystając ze wzoru Mostellera danego formułą:

$$P = \sqrt{\frac{W \cdot M}{3600}}$$

gdzie:

- P – powierzchnia ciała w m²,
- W – średni wzrost w cm,
- M – średnia masa ciała w kg.

Następnie wyznaczono średnią masę ciała i średni wzrost całej populacji biorąc pod uwagę rozkład płci w badaniu RATIONALE-302.

Podsumowanie wartości uwzględnione w scenariuszu BCh analizy wrażliwości przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Tabela 9.
Charakterystyki początkowe populacji docelowej – scenariusz BCh

Parametr	Wartość	Źródło
Średni wiek [lata]	████	RATIONALE-302
Odsetek mężczyzn	████	
Średnia masa ciała [kg]	Mężczyźni 83,0	Dane GUS dot. populacji ogólnej Polski ≥18 r.ż.
	Kobiety 67,9	
Średni wzrost [cm]	Mężczyźni 176,7	
	Kobiety 164,0	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	Mężczyźni 2,02	Oszacowanie na podstawie danych dot. wzrostu i masy ciała przy wykorzystaniu wzoru Mostellera
	Kobiety 1,76	
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	████	Średnia na podstawie danych dla kobiet i mężczyzn ważona rozkładem płci

3.2. Śmiertelność naturalna

W modelu zastosowano korektę przeżycia całkowitego o śmiertelność naturalną w taki sposób, aby prawdopodobieństwo zgonu w danym cyklu nie było niższe, niż dla populacji ogólnej (rozdz. 2.2). Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) tablic trwania życia za rok 2023 [12]. Uwzględnione wartości zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
64	2,07%	0,89%	83	9,18%	6,23%
65	2,25%	0,98%	84	10,14%	7,09%
66	2,45%	1,08%	85	11,20%	8,06%

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
67	2,64%	1,18%	86	12,35%	9,13%
68	2,83%	1,29%	87	13,55%	10,30%
69	3,03%	1,42%	88	14,79%	11,55%
70	3,23%	1,56%	89	16,07%	12,88%
71	3,45%	1,72%	90	17,39%	14,29%
72	3,69%	1,89%	91	18,74%	15,79%
73	3,96%	2,09%	92	20,15%	17,36%
74	4,26%	2,30%	93	21,60%	19,03%
75	4,59%	2,54%	94	23,10%	20,76%
76	4,96%	2,81%	95	24,64%	22,56%
77	5,38%	3,11%	96	26,20%	24,42%
78	5,83%	3,45%	97	27,79%	26,31%
79	6,34%	3,85%	98	29,40%	28,22%
80	6,91%	4,31%	99	31,01%	30,14%
81	7,57%	4,85%	100	32,61%	32,04%
82	8,32%	5,49%	100	32,61%	32,04%

W tabeli przedstawiono dane dla osób w wieku od 64 lat (wyjściowy średni wiek dla pacjentów z populacji docelowej to ████████, rozdz. 3.1), w modelu obliczeniowym zaimplementowano dane dla każdego wieku.

3.3. Efektywność interwencji

W niniejszej analizie komparatorem dla interwencji ocenianej (TIS) jest CTH, w ramach której stosowane są: DOC, PAC, IRI oraz NIV. Skuteczność TIS, DOC, PAC oraz IRI została określona na podstawie randomizowanego badania klinicznego RATIONALE-302 [13] (rozdz. 3.3.1). Efektywność NIV w zakresie ToT określono na podstawie względnego efektu leczenia (HR, ang. *hazard ratio*) względem TIS (rozdz. 3.3.2).

W scenariuszu podstawowym analizy dla DOC, PAC oraz IRI zastosowano łączne krzywe OS i PFS, pośrednio zakładając taką samą skuteczność dla wszystkich trzech leków w oparciu o połączone dane dla tych terapii (określanymi łącznie jako CTH). Podejście to maksymalizuje wielkość próby dla CTH poprzez wykorzystanie wszystkich danych z ramienia komparatora w badaniu RATIONALE-302 i pozwala odzwierciedlić główny cel badania klinicznego, tj. porównanie TIS z CTH. Jednocześnie sposób ten pociąga za sobą założenie, że skuteczność DOC, PAC oraz IRI można uznać za porównywalną lub rozkład pacjentów stosujących DOC, PAC oraz IRI w badaniu klinicznym RATIONALE-302 jest zgodny z rozkładem pacjentów stosujących te leki w warunkach polskich. Podejście to zostało zaakceptowane przez brytyjskich ekspertów klinicznych, którzy podkreślili, że wybór pomiędzy poszczególnymi opcjami chemioterapii podyktowany jest głównie zakresem tolerancji leczenia, a nie jego skutecznością. Dodatkowo rozwiązanie to jest zgodne z podejściem przyjętym dla bazowych użyteczności stanów zdrowia, w którym wartości dla leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii określono łącznie jako użyteczności dla CTH. Również wyniki w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej prezentowane

są łącznie dla wszystkich terapii uwzględnionych w ramieniu komparatora w badaniu klinicznym RATIONALE-302 [2].

Czas trwania leczenia z zastosowaniem DOC, PAC oraz IRI określono niezależnie dla każdej z opcji leczenia. Zdecydowano się na osobne modelowanie ToT, ponieważ różnice w schematach dawkowania oraz profilach tolerancji mogą znacząco wpływać na długość terapii, co bezpośrednio przekłada się na koszty leczenia. Takie podejście lepiej odzwierciedla specyfikę każdej z terapii, pozwalając na bardziej precyzyjne oszacowanie kosztów w analizie ekonomicznej.

Efektywności TIS oraz CTH w zakresie krzywych OS, PFS i ToT zaczerpnięto z modelu oryginalnego dostarczonego przez Zamawiającego, w którym została określona na podstawie danych z badania RATIONALE-302. Krzywe OS, PFS oraz ToT dla TIS oraz CTH wygenerowano bezpośrednio na podstawie indywidualnych danych pacjentów, co pozwoliło na wyeliminowanie konieczności stosowania założenia o proporcjonalnych hazardach między TIS a CTH. Metodyka zastosowana w celu określenia efektywności porównywanych opcji terapeutycznych została szczegółowo opisana w ramach raportu technicznego dołączonego do modelu globalnego [14].

W przypadku NIV, krzywe OS, PFS oraz ToT opracowano pośrednio, stosując współczynniki HR względem TIS. [REDACTED]

[REDACTED] Dla ToT wartość HR przyjęto na podstawie wartości uwzględnionych w modelu oryginalnym (3.3.2).

W obliczeniach dane dla TIS i CTH uwzględniono w oparciu o dane dla punktu odcięcia z grudnia 2022 roku (dalej określanym jako DCO 2022). Autorzy modelu globalnego, w ramach przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi dokonali walidacji założeń przyjętych w modelu oryginalnym. Przeprowadzona walidacja dotyczyła wcześniejszej wersji modelu opartego na danych dla punktu odcięcia z grudnia 2020 roku (dalej określanym jako DCO 2020). Po uwzględnieniu danych z 2022 roku nie przeprowadzono nowej walidacji klinicznej; jedynie porównano nowe dane z wcześniej zweryfikowanymi wynikami z 2020 roku, co potwierdziło ich zgodność. Mając na uwadze powyższe, brak odrębnej walidacji dla danych z 2022 roku nie ma wpływu na wiarygodność przeprowadzonych obliczeń, a przyjęte założenia w zakresie skuteczności porównywanych terapii należy uznać za zgodne z opiniami ekspertów klinicznych.

W scenariuszu podstawowym analizy wykorzystano dane dla wszystkich pacjentów z badania RATIONALE-302. Przewagę w tym badaniu stanowili pacjenci z Azji (404/512, 78%) [14]. W modelu istnieje możliwość wygenerowania wyników przy uwzględnieniu populacji z wyłączeniem osób z Azji. Ze względu na małą liczebność tej populacji (108 pacjentów) nie wykorzystano tych danych w analizie podstawowej, jednak wyniki dla populacji bez pacjentów z Azji przetestowano w analizie wrażliwości (scenariusz ROW). Założenia przyjęte dla tego scenariusza zaprezentowano w aneksie (rozdz. A.2).

Z uwagi na fakt, że okres obserwacji w badaniu RATIONALE-302 był krótszy niż horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie, niezbędna była ekstrapolacja danych odnośnie do skuteczności poza horyzont z badania klinicznego. Krzywe OS, PFS i ToT modelowano poprzez dopasowanie ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do krzywych Kaplana-Meiera (K-M). Podczas modelowania testowano 6 rozkładów parametrycznych (wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny, Gompertza, uogólniony gamma) oraz 4 modele sklejane typu *hazard* z 1–4 węzłami.

Wyboru najlepiej dopasowanych krzywych dokonano na podstawie kryterium informacyjnego Akaike (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz Bayesowskiego kryterium informacyjnego (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*). Dodatkowo przeprowadzono wizualną ocenę dopasowania krzywych. W analizie, podobnie jak w globalnym modelu, rozważano niezależne dopasowanie krzywych.

W dalszej części dokumentu zaprezentowano przeprowadzone wnioskowanie dotyczące wyboru krzywych parametrycznych zestawiono modele wybrane do analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości.

W modelu jest możliwość wyboru jednej z metod obliczeń w zakresie danych dotyczących efektywności leczenia:

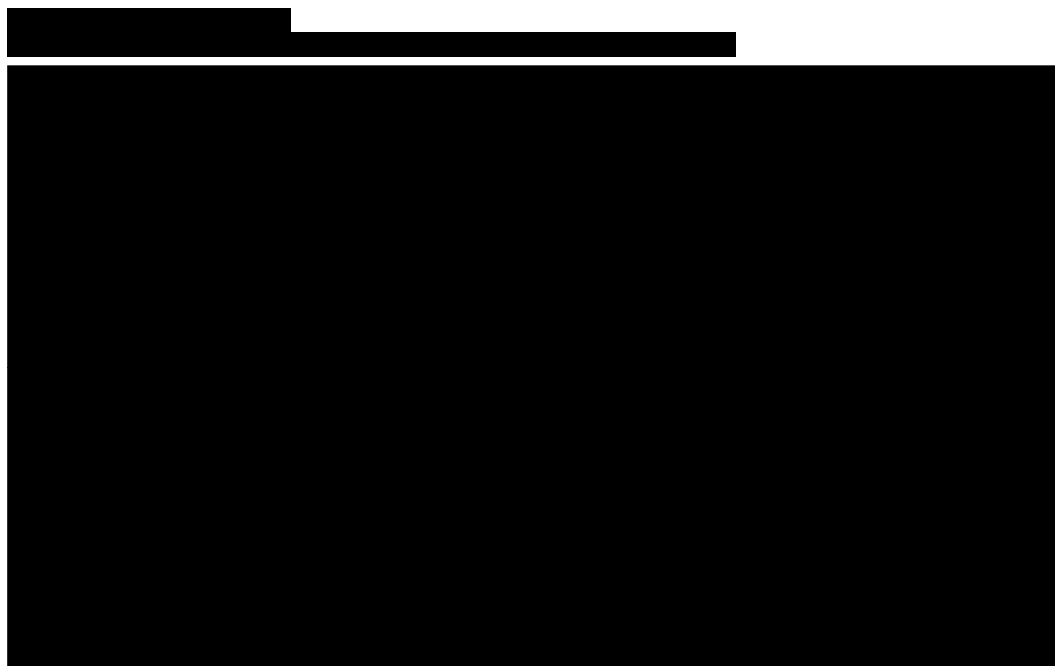
- wykorzystanie krzywej parametrycznej w całym horyzoncie czasowym (w horyzoncie badania klinicznego i poza tym horyzontem),
- wykorzystanie danych K-M dla dowolnego okresu w horyzoncie badania klinicznego, a następnie wykorzystanie krzywej parametrycznej dla pozostałego horyzontu czasowego.

Ze względu na dobre dopasowanie modeli do danych K-M z badania RATIONALE-302 w niniejszej analizie uwzględniono podejście polegające na wykorzystanie dopasowanych krzywych w całym horyzoncie czasowym analizy. Podejście to jest zgodne z podejściem wykorzystanym przez autorów modelu globalnego.

3.3.1. TIS, DOC, PAC, IRI

3.3.1.1. OS

W poniższej tabeli (Tabela 11) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z rozważanych w niniejszej analizie funkcji parametrycznych.

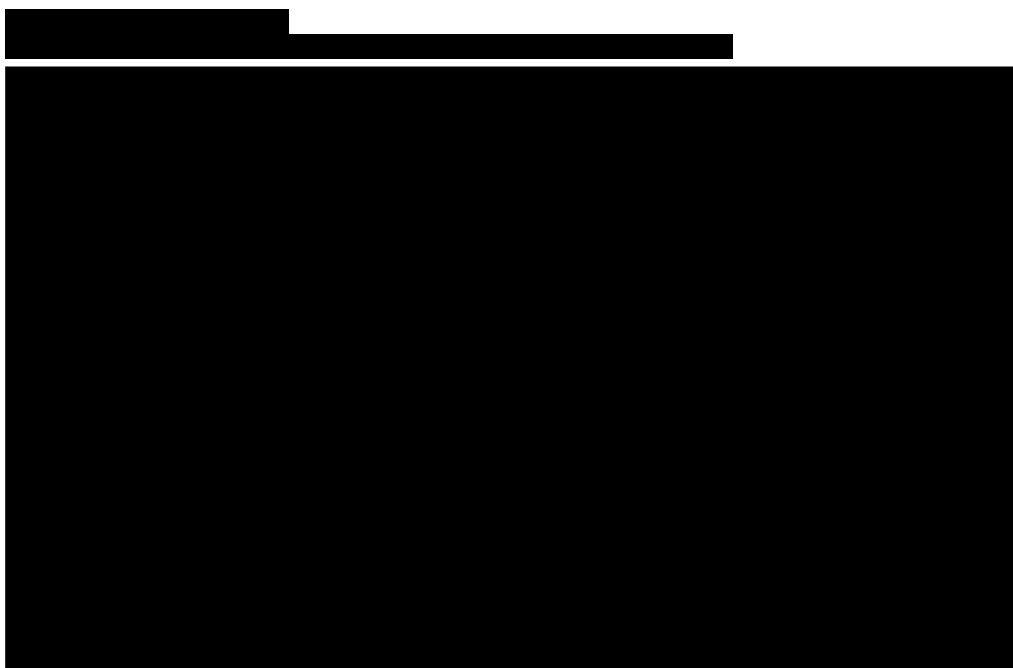
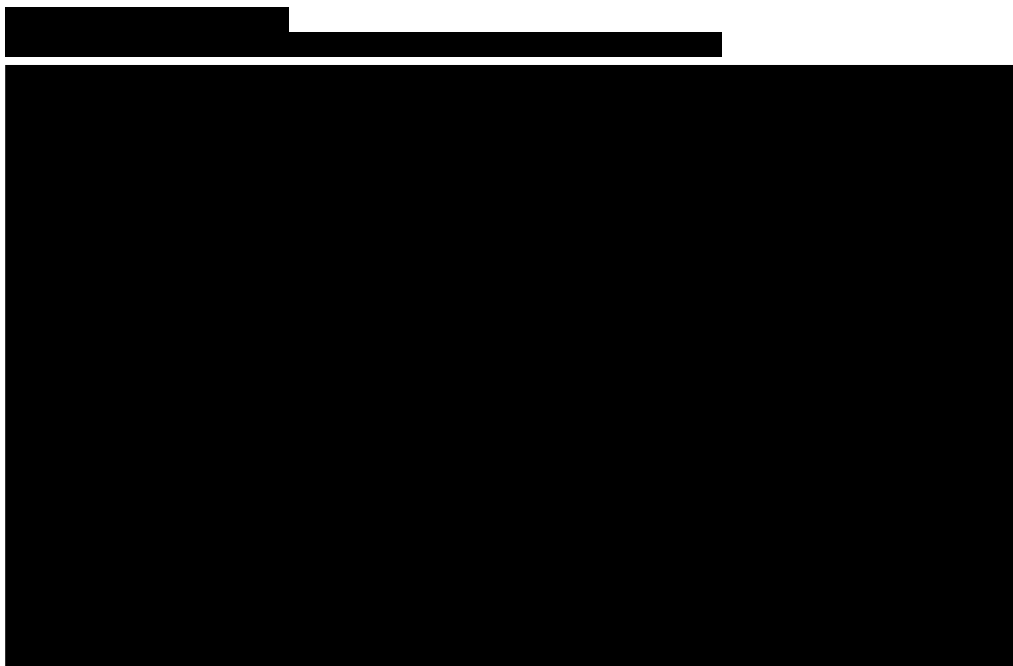


W przypadku ekstrapolacji krzywej OS dla TIS najlepsze dopasowanie uzyskano kolejno dla rozkładów log-logistycznego, log-normalnego oraz uogólnionego gamma, natomiast dla CTH kolejno dla rozkładów log-logistycznego, sklejonego typu *hazard* z 1 węzłem oraz sklejonego typu *hazard* z 2 węzłami.

W scenariuszu podstawowym do modelowania krzywych OS dla TIS i CTH wykorzystano krzywą log-logistyczną. Krzywa log-logistyczna jest w obu przypadkach jest najlepiej dopasowaną krzywą do danych K-M pod względem kryteriów AIC oraz BIC, wizualnie dobrze dopasowaną krzywą do danych z badania RATIONALE-302, a dodatkowo została uznana za właściwy wybór przez ekspertów klinicznych (prognoza log-logistyczna zarówno w oparciu o dane dla DCO 2022 oraz DCO 2020 prezentuje przeżycie całkowite pacjentów na takim samym poziomie). W przypadku danych dla CTH wybór rozkładu log-logistycznego jest założeniem konserwatywnym – krzywa ta prezentuje nieznacznie wyższe przeżycie długoterminowe w porównaniu z modelem sklejonym z 1 węzłem i modelem sklejonym z 2 węzłami, przy jednocześnie niskim przeżyciu po 5 latach i 10 latach ([REDACTED] [REDACTED])

W ramach analiz wrażliwości przetestowano drugie najlepiej dopasowane rozkłady pod względem kryteriów AIC oraz BIC, tj. rozkład log-normalny dla TIS i model sklejany z 1 węzłem dla CTH.

W tabeli poniżej (Tabela 12) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywej OS oraz scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości.



W przypadku ekstrapolacji krzywej PFS dla TIS i CTH najlepsze dopasowanie uzyskano dla rozkładów sklejonego typu hazard z 4, 3 oraz 2 węzłami. Do modelowania przeżycia wolnego do progresji choroby dla TIS i CTH w analizie podstawowej wybrano rozkład sklejany typu *hazard* z 2 węzłami. W przypadku danych dla TIS oraz CTH najlepsze dopasowanie pod względem parametrów AIC i BIC prezentował rozkład sklejany typu *hazard* z 4 węzłami, jednak ocena wizualna wskazuje, że model ten jest najmniej dopasowany do danych z badania klinicznego. Dla TIS najlepsze dopasowanie wizualne i dobre dopasowanie pod względem kryteriów AIC oraz BIC prezentuje model sklejany typu hazard z 2 węzłami. Dla CTH zarówno krzywa sklejana typu *hazard* z 2 węzłami, jak i 3 węzłami prezentuje porównywalne

dopasowanie do danych pod względem wizualnym, dlatego za autorami modelu globalnego w ramieniu dla CTH również wykorzystano model sklepany z 2 węzłami.

W ramach analiz wrażliwości przetestowano równie dobrze dopasowane pod względem wizualnym i statystycznym modele sklejane z 3 węzłami oraz najlepiej dopasowane pod względem kryteriów AIC oraz BIC rozkłady sklejane z 4 węzłami.

W tabeli poniżej (Tabela 14) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywej OS oraz scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 14.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej PFS

Scenariusz	Rozkład
TIS	
Analiza podstawowa	<i>hazard z 2 węzłami</i>
Scenariusz PFS_TIS_1	<i>hazard z 3 węzłami</i>
Scenariusz PFS_TIS_2	<i>hazard z 4 węzłami</i>
CTH	
Analiza podstawowa	<i>hazard z 2 węzłami</i>
Scenariusz PFS_CTH_1	<i>hazard z 3 węzłami</i>
Scenariusz PFS_CTH_2	<i>hazard z 4 węzłami</i>

3.3.1.3. TOT

W poniższej tabeli (Tabela 13) zestawiono wartości AIC oraz BIC dla każdej z rozważanej w niniejszej analizie funkcji.

Tabela 15.
Statystyki ekstrapolacji ToT dla TIS i CTH – AIC, BIC

Country	GDP (USD)		Population (M)		GDP per Capita (USD)		Life Expectancy (Y)	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
USA	14.5	14.5	331	331	43,800	43,800	78.1	78.1
China	14.5	14.5	1,412	1,412	10,260	10,260	77.1	77.1
Germany	4.2	4.2	83	83	49,800	49,800	81.1	81.1
France	3.0	3.0	67	67	45,000	45,000	82.4	82.4
UK	3.0	3.0	67	67	45,000	45,000	81.2	81.2
Canada	1.6	1.6	38	38	42,100	42,100	82.7	82.7
Japan	5.0	5.0	126	126	39,300	39,300	84.4	84.4
South Korea	1.7	1.7	51	51	47,600	47,600	83.4	83.4
Australia	1.3	1.3	25	25	52,800	52,800	83.7	83.7
India	3.0	3.0	1,380	1,380	7,400	7,400	74.7	74.7
Brazil	1.8	1.8	215	215	20,300	20,300	75.3	75.3
South Africa	0.4	0.4	60	60	6,800	6,800	69.7	69.7
Nigeria	0.5	0.5	206	206	2,400	2,400	54.3	54.3
Egypt	0.4	0.4	101	101	4,100	4,100	74.6	74.6
Italy	1.8	1.8	60	60	48,000	48,000	83.7	83.7
Spain	1.4	1.4	46	46	40,900	40,900	83.5	83.5
Sweden	0.5	0.5	10	10	52,800	52,800	83.7	83.7
Norway	0.4	0.4	5	5	52,800	52,800	83.7	83.7
Denmark	0.4	0.4	5	5	52,800	52,800	83.7	83.7

[REDACTED]

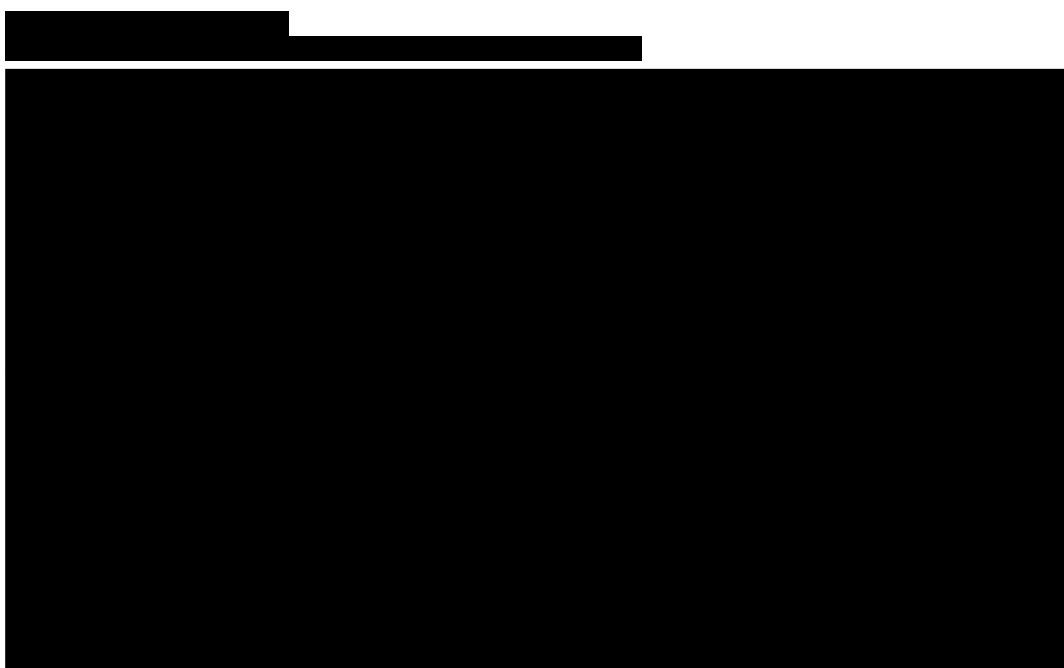
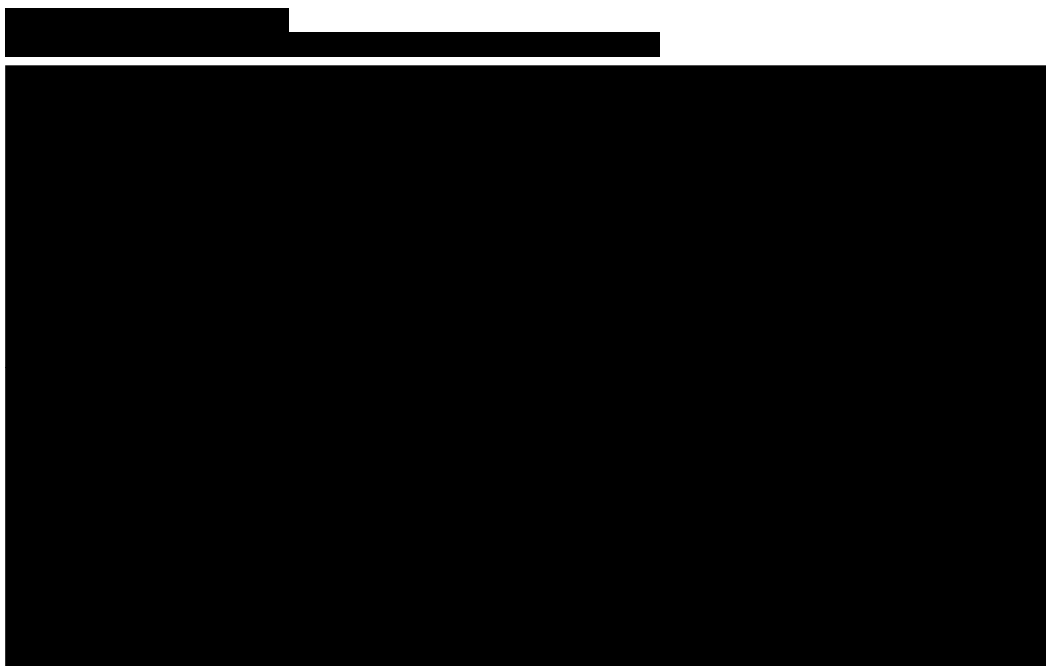
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



W przypadku ekstrapolacji ToT dla TIS dopasowanie statystyczne w zakresie kryteriów AIC i BIC nie było rozstrzygające. Niemniej jednak w pierwszej kolejności z dalszej analizy wyłączono rozkład wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny oraz Gompertza jako rozkłady o gorszym dopasowaniu statystycznym. Pozostałe rozkłady przeanalizowano pod kątem dopasowania wizualnego do danych z badania klinicznego RATIONALE-302. Na tej podstawie za najlepiej dopasowany do danych wybrano krzywą sklejaną typu *hazard* z 3 węzłami oraz krzywą sklejaną typu *hazard* z 4 węzłami. Ostatecznie, za autorami modelu globalnego do analizy w scenariuszu podstawowym wybrano model sklepany z 3 węzłami – model wymagający określenia mniejszej liczby parametrów. W analizie wrażliwości uwzględniono krzywą sklejaną z 4 węzłami.

W przypadku krzywych dopasowanych do danych dla DOC jako najlepsze pod względem dopasowania statystycznego zidentyfikowano rozkłady: log-logistyczny, log-normalny, krzywą sklejaną z 1 węzłem oraz krzywą sklejaną z 4 węzłami. Prognoza długoterminowa dla wszystkich porównywanych krzywych była na tym samym poziomie. Również ocena wizualna dopasowania rozważanych krzywych do danych w okresie badania RATIONALE-302 nie rozstrzyga, który rozkład najlepiej oddaje czas trwania terapii z zastosowaniem DOC. W związku z tym wybór krzywej do analizy w scenariuszu podstawowym oparto na najlepszym dopasowaniu statystycznym i w obliczeniach dla DOC uwzględniono krzywą log-logistyczną. W analizie wrażliwości przetestowano drugie najlepsze dopasowanie statystyczne, tj. krzywą log-normalną.

Dopasowanie statystyczne pod względem kryteriów AIC oraz BIC dla PAC nie rozstrzyga, który z porównywanych modeli jest najlepiej dopasowany do danych z badania klinicznego RATIONALE-302. Na podstawie gorszego dopasowania statystycznego z dalszej analizy wyłączono rozkłady: wykładniczy, Weibulla oraz Gompertza. Na podstawie oceny wizualnej krzywe sklejane z 2, 3 oraz 4 węzłami uznano za najlepiej dopasowane do danych w okresie badania klinicznego. Prognoza długoterminowa dla tych trzech modeli jest na tym samym poziomie. Z uwagi na lepsze dopasowanie statystyczne oraz mniejszą liczbę parametrów koniecznych do określenia krzywej, za autorami modelu globalnego, w obliczeniach wykorzystano krzywą sklejaną z 2 węzłami. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono drugą najlepiej dopasowaną statystycznie krzywą (spośród trzech analizowanych), tj. krzywą sklejaną z 4 węzłami.

W przypadku ekstrapolacji ToT dla TIS dopasowanie statystyczne w zakresie kryteriów AIC i BIC nie rozstrzyga, który z porównywanych modeli jest najlepiej dopasowany do danych z badania klinicznego. Na podstawie gorszego dopasowania statystycznego z dalszej analizy wyłączono rozkłady: wykładniczy, Weibulla oraz Gompertza. Na podstawie oceny wizualnej wykluczono rozkład log-logistyczny. Prognoza długoterminowa dla pozostałych krzywych była na tym samym poziomie. W związku z powyższym wybór krzywej do analizy w scenariuszu podstawowym oparto na najlepszym dopasowaniu statystycznym i w obliczeniach dla IRI uwzględniono krzywą sklejaną z 1 węzłem. W analizie wrażliwości przetestowano krzywą log-normalną.

W tabeli poniżej (Tabela 16) zestawiono założenia przyjęte w analizie podstawowej w zakresie ekstrapolacji krzywej ToT oraz scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 16.
Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej ToT

Scenariusz	Rozkład
TIS	
Analiza podstawowa	<i>hazard z 3 węzłami</i>
Scenariusz ToT_TIS	<i>hazard z 4 węzłami</i>
Docetaksel	
Analiza podstawowa	Log-logistyczny
Scenariusz ToT_DOC	Log-normalny
Paklitaksel	
Analiza podstawowa	<i>hazard z 2 węzłami</i>
Scenariusz ToT_PAC	<i>hazard z 4 węzłami</i>
Irynotekan	
Analiza podstawowa	<i>hazard z 1 węzłem</i>
Scenariusz ToT_IRI	Log-normalny

3.3.2. NIV

3.3.2.1. OS i PFS

Tabela 17.
Wartości HR dla OS i PFS przyjęte dla porównania z NIV

Punkt końcowy	TIS vs NIV
OS	■
PFS	■

3.3.2.2. TOT

Wyniki porównania pośredniego odnośnie czasu trwania leczenia między TIS a NIV zaczerpnięto z raportu technicznego dołączonego do modelu oryginalnego [14]. Wartości HR uwzględnione w obliczeniach dla omawianego porównania zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Wartości HR dla ToT przyjęte dla porównania z NIV

Punkt końcowy	HR [95% CI]
ToT	■

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wartości stanowiące górne i dolne ograniczenie przedziałów ufności dla rozważanego parametru (Tabela 19).

Tabela 19.
Wartość HR w odniesieniu do ToT dla porównania TIS vs NIV – scenariusze analizy

Scenariusz	Wartość
Analiza podstawowa	■
Scenariusz ToT_NIV_1	■
Scenariusz ToT_NIV_2	■

3.4. Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych związane z leczeniem (TEAE, ang. *treatment-related adverse events*), stopnia 3+ występujących u $\geq 5\%$ pacjentów w co najmniej jednej z analizowanych interwencji (TIS, CTH, NIV).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. Wykorzystane wartości zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 20). W analizie dla uproszczenia założono, że wszystkie zdarzenia niepożądane występują na początku leczenia i w konsekwencji koszty leczenia zdarzeń niepożądanych naliczono w pierwszym cyklu modelu.

Tabela 20.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Zdarzenie	TIS	CTH	NIV
Zmniejszenie liczby limfocytów	2,35%	7,50%	1,44%
Zmniejszenie liczby neutrofilii	0,00%	26,25%	0,48%
Zmniejszenie liczby białych krwinek	0,39%	20,00%	0,48%
Anemia	5,88%	10,83%	8,13%
Neutropenia	0,39%	6,67%	0,00%
Leukopenia	0,00%	7,08%	0,00%
Biegunka	1,18%	6,25%	0,00%
Zaburzenia polykania	6,67%	2,92%	2,39%
Hiponatremia	5,49%	4,17%	1,44%
Zapalenie płuc	5,10%	7,08%	3,35%

3.5. Użyteczności

3.5.1. Użyteczności stanów zdrowia

Dostosowany model ekonomiczny uwzględnia następujące stany zdrowia, dla których niezbędne jest określenie odpowiednich wartości użyteczności:

- brak progresji choroby,
- progresja choroby.

W modelu możliwe jest również uwzględnienie korekty wartości użyteczności związanej z wiekiem pacjenta oraz spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 .

W celu zidentyfikowania opublikowanych danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z rozważaną w ramach analizy ekonomicznej interwencją przeprowadzono systematyczne przeszukanie doniesień naukowych. Zastosowana strategia wyszukiwania doniesień naukowych wraz z wynikami przeprowadzonego przeszukania została zaprezentowana w aneksie (szczegóły w rozdz. A.3.2). W ramach przeprowadzonego przeszukania poszukiwano doniesień literaturowych uwzględniających publikacje pierwotne bądź wtórne dotyczące jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D, standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metody loterii u dorosłych pacjentów z pacjentów z płaskonabłonkowym nowotworem przełyku oraz spadki użyteczności dla powikłań związanych z analizowanym problemem uwzględnionych w modelu obliczeniowym. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano doniesień naukowych pozwalających na określenie wartości użyteczności dla populacji z populacji docelowej niniejszej analizy.

W analizie przeanalizowano również dwa źródła użyteczności wykorzystane w modelu oryginalnym (badanie RATIONALE-302 oraz badanie ATTRACTION-3).

Wszystkie przeanalizowane źródła danych, przyjęte na ich podstawie wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu oraz przyjęte dodatkowe założenia zostały opisane w kolejnych rozdziałach.

DANE UWZGLĘDNIONE W MODELU ORYGINALNYM

Badanie RATIONALE-302

Podstawowym źródłem danych odnośnie wartości użyteczności w modelu oryginalnym stanowiło badanie RATIONALE-302. W badaniu RATIONALE-302 dane odnośnie jakości życia wśród pacjentów z populacji docelowej zbierano przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-5L.

Na podstawie danych z badania RATIONALE-302 wyznaczono wartości użyteczności dla stanów zdrowia zarówno w zależności od stosowanego leczenia (TIS lub CTH), jak i wartości łączne niezależne od zastosowanego leczenia. Podejście to zostało zastosowane zarówno dla stanu zdrowia przed progresją choroby (PFS), jak i po progresji choroby (PD). W modelu oryginalnym z uwagi na preferencje brytyjskiej agencji oceny technologii medycznych NICE, wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L zostały przeliczone na wartości użyteczności zgodne z EQ-5D-3L [14]. Uzyskane w ten sposób wartości z badania RATIONALE-302 zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania RATIONALE-302 przeliczone na wartości EQ-5D-3L

Stan zdrowia	Zastosowane leczenie	Użyteczność	SE	Źródło
PFS	TIS	■	■	Badanie RATIONALE-302, wartości z modelu oryginalnego
	CTH	■	■	
	Wartość łączna	■	■	
PD	TISLE	■	■	
	CTH	■	■	
	Wartość łączna	■	■	

W ramach dostosowania modelu do warunków polskich, zastosowano polskie normy użyteczności zgodnie z publikacją Golicki 2019 [15]. Polskie wytyczne oceny technologii medycznych [3] nie wskazują, który z omawianych kwestionariuszy (EQ-5D-3L czy EQ-5D-5L) jest preferowany dlatego, aby nie wprowadzać niepewności związanej z mapowaniem wartości między kwestionariuszami wykorzystano polskie normy w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L. Wartości użyteczności wyznaczone z uwzględnieniem polskich norm użyteczności na podstawie badania RATIONALE-302 zaprezentowano poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania RATIONALE-302 – EQ-5D-5L, normy polskie

Stan zdrowia	Zastosowane leczenie	Użyteczność	SE	Źródło
PFS	TIS	■	■	Badanie RATIONALE-302
	CTH	■	■	
	Wartość łączna	■	■	
PD	TISLE	■	■	
	CTH	■	■	
	Wartość łączna	■	■	

Badanie *ATTRACTION-3*

Komparatorem głównym niniejszej analizy jest NIV, nieuwzględniony w ramach badania RATIONALE-302. Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów leczonych w ramach tego badania zaprezentowano w dokumencie *Public committee slides* dołączonym do analizy NICE TA707 [16, 17].

Tabela 23.
Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania ATTRACTION-3, EQ-5D-3L

Stan zdrowia	Zastosowane leczenie	Użyteczność	Źródło
PFS	NIV	0,832	Badanie ATTRACTION-3
	Taksany	0,747	
PD	NIV	0,658	
	Taksany	0,555	

PODSUMOWANIE

W modelu oryginalnym w scenariuszu podstawowym uwzględniono różne wartości użyteczności dla stanu PFS i PD w zależności od stosowanego leczenia otrzymane na podstawie badania RATIONALE-302. Wykorzystanie użyteczności stanów zdrowia w oparciu o dane z badania klinicznego pozwala na przypisanie użyteczności oraz skuteczności z tej samej populacji, z której zaczerpnięto dane na temat skuteczności. Podejście polegające na rozróżnieniu wartości użyteczności w zależności od zastosowanego leczenia zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych w ramach konsultacji przeprowadzonych przez autorów modelu globalnego.

Jak wskazano wyżej, w badaniu RATIONALE-302 nie uwzględniono NIV, który jest przedmiotem badania klinicznego ATTRACTION-3 oraz jednym z komparatorów w niniejszej analizie. Ze względu na podobieństwo mechanizmów działania TIS i NIV oraz fakt, że TIS i NIV nie były uwzględnione odpowiednio w badaniach ATTRACTION-3 i RATIONALE-302, autorzy modelu globalnego przyjęli założenie, że wartości użyteczności stanów zdrowia związanych dla pacjentów stosujących te terapie są tożsame.

Opisane powyżej podejście przyjęte przez autorów modelu oryginalnego zostało również uwzględnione w ramach niniejszej analizy, przy czym wartości użyteczności uwzględnione w obliczeniach określono na podstawie norm polskich opisanych w publikacji Golicki 2019 [15]. W celu przetestowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości.

W scenariuszach U_1 oraz U_2 przetestowano alternatywne wartości użyteczności. W wariancie U1 przetestowano wartości określone na podstawie danych z badania ATTRACTION-3 (Tabela 23), natomiast w scenariuszu U2 wartości wykorzystane przez autorów modelu oryginalnego (Tabela 21).

W scenariuszach U_3 oraz U_4 uwzględniono wartości użyteczności określone na podstawie badania RATIONALE-302 z uwzględnieniem norm polskich (jak w scenariuszu podstawowym), ale bez rozróżnienia na wartości w zależności od zastosowanego leczenia. W scenariuszu U_3 przetestowano wspólne wartości użyteczności w stanie PD, natomiast w wariantach U_4a oraz U_4b wartości wspólne zarówno dla stanu PD, jak i PFS.

Wartości użyteczności stanów zdrowia w stanach PFS oraz PD wykorzystane w niniejszej analizie w poszczególnych scenariuszach zaprezentowano poniżej (Tabela 24).

Tabela 24.
Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w niniejszej analizie

Stan zdrowia	Leczenie	Średnia (SE)				
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I (scenariusz U_1)	Analiza wrażliwości II (scenariusz U_2)	Analiza wrażliwości III (scenariusz U_3)	Analiza wrażliwości IV (scenariusz U_4)
PFS	TIS		0,832			
	NIV					
	CTH		0,747			
PD	TIS		0,658			
	NIV					
	CTH		0,55			
Źródło		Badanie RATIONALE-302, wartości z uwzględnieniem norm polskich, różne w zależności od zastosowanego leczenia	Badanie ATTRACTION-3, różne w wartości w zależności od zastosowanego leczenia	Badanie RATIONALE-302, wartości z modelu oryginalnego, różne w zależności od zastosowanego leczenia	Badanie RATIONALE-302, wartości z uwzględnieniem norm polskich, różne w zależności od zastosowanego leczenia dla stanu PFS i takie same dla stanu PD	Badanie RATIONALE-302, wartości z uwzględnieniem norm polskich, takie same dla stanu PFS oraz PD

b.d. – brak danych, SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

3.5.2. Zmiana jakości życia związana z wiekiem

W modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego uwzględniono możliwość skorygowania wartości użyteczności o wiek pacjenta. Powodem takiego postępowania jest rosnąca wraz z wiekiem częstość występowania chorób towarzyszących niewątpliwie wpływających na jakość życia. Korektę użyteczności zależną od aktualnego wieku pacjenta w modelu oryginalnym uwzględniono w sposób multiplikatywny dla każdego stanu zdrowia oraz cyklu modelu. Przyjęto, że bazowe wartości użyteczności określone w analizie odnoszą się do pacjenta w momencie wejścia do modelu, tj. w wieku 64 lat dla scenariusza podstawowego (patrz rozdz. 3.1).

W modelu globalnym wartości użyteczności skorygowano o normy brytyjskie zmierzone w populacji ogólnej w badaniu Hernandez Alava 2022 [18]. W ramach dostosowania modelu oryginalnego do warunków polskich, oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [19], która dostarcza polskich danych dotyczących użyteczności w populacji ogólnej dla poszczególnych grup wiekowych oraz w podziale na płeć, uzyskanych na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L. Na podstawie wartości raportowanych w publikacji Golicki 2021 oraz rozkładu na płeć uwzględnionego w modelu (rozdz. 3.1) wyznaczono średnią wartość użyteczności dla każdej z grup wiekowych. Wartości z publikacji Golicki 2021 oraz wyznaczone na jej podstawie wartości średnie zaprezentowano poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Polskie normy użyteczności EQ-5D na podstawie Golicki 2021

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Średnia
18-24	0,985	0,981	0,984
25-34	0,978	0,973	0,976
35-44	0,969	0,966	0,968
45-54	0,947	0,924	0,940
55-64	0,890	0,908	0,896
65-74	0,880	0,845	0,869
≥75	0,780	0,749	0,770

W celu przetestowania dokładnego wpływu naliczania korekty użyteczności ze względu na wiek pacjenta na wyniki obliczeń przetestowano scenariusz, w którym nie uwzględniono omawianego dostosowania (scenariusz DisAge_1).

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu ekonomicznym określono na podstawie badania klinicznego RATIONALE-302 z uwzględnieniem norm polskich. Dla pacjentów określonych zgodnie z charakterystyką początkową (rozdz. 3.1) użyteczności uzyskane na podstawie badania RATIONALE-302 (Tabela 22) są wyższe niż użyteczności dla populacji ogólnej Polski prezentowane w publikacji Golicki 2021 [19] (Tabela 25). Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się przetestować alternatywny sposób korekty użyteczności ze względu na wiek (scenariusz DisAge_2), w którym wartości użyteczności w każdym cyklu dla odpowiedniego stanu zdrowia porównywane są z wartościami dla populacji ogólnej Polski, a następnie w obliczeniach uwzględniana jest niższa z porównywanych wartości.

Tabela 26.
Dostosowanie użyteczności do wieku – scenariusze analizy

Scenariusz analizy	Opis
Analiza podstawowa	Uwzględnienie dostosowania użyteczności do wieku w sposób multiplikatywny
Analiza wrażliwości (scenariusz DisAge_1)	Brak dostosowania użyteczności do wieku
Analiza wrażliwości (scenariusz DisAge_2)	Uwzględnienie dostosowania użyteczności do wieku w sposób alternatywny

3.5.3. Spadki użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

W modelu oryginalnym uwzględniono możliwość uwzględniania spadków użyteczności stanów zdrowia związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Użyteczności dla stanów zdrowia wyszczególnionych w modelu, w zależności od przyjętego scenariusza, określono na podstawie danych z badania klinicznego RATIONALE-302 lub badania klinicznego ATTRACTION-3 (por. rozdz. 3.5.1). W trzech z pięciu scenariuszy (analiza podstawowa, wariant U_1 oraz U_2) uwzględniono wartości użyteczności różne w stanie PFS i PD w zależności od stosowanego przez pacjentów leczenia. W jednym wariantcie (scenariusz U_3) uwzględniono różne wartości użyteczności dla stanu PFS w

zależności od zastosowanego leczenia i takie same wartości dla stanu PD. Dodatkowo przetestowano również scenariusz, w którym uwzględniono takie same wartości użyteczności niezależnie od stosowanego leczenia. Mając na uwadze powyższe zdecydowano o nieuwzględnianiu w analizie dodatkowych spadków związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Ich dodatkowe naliczenie mogłoby bowiem prowadzić do ryzyka podwójnego uwzględnienia ich wpływu na stan zdrowia pacjentów.

W trakcie analizy dostępnych danych rozważano uwzględnienie dodatkowych spadków użyteczności w przypadku wariantu U_4 analizy (Tabela 24), w którym przyjęto wartości na podstawie badania RATIONALE-302 niezależne od stosowanego leczenia. Należy jednak podkreślić, że scenariusz U_4 zakłada podejście, w którym dla TIS przyjmujemy wartości uwzględniające również dane dla pacjentów leczonych CTH, a więc pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w wyniku zastosowania CTH oraz pacjentów, u których jakość życia była związana z uzyskaną odpowiedzią na leczenie CTH. Dodatkowo różnica w występowaniu zdarzeń niepożądanych pomiędzy terapią TIS a NIV jest na niewielkim poziomie (por. rozdz. 3.4). W związku z powyższym również w scenariuszu U_4 analizy nie uwzględniono naliczania dodatkowych spadków użyteczności z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, co w przypadku porównania z CTH jest podejściem konserwatywnym, natomiast w przypadku porównania z NIV ma marginalny wpływ na wyniki niniejszej analizy.

3.6. Zużycie zasobów

3.6.1. Dawkowanie

TIS

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [20] zalecana dawka TIS stosowanego w monoterapii wynosi 200 mg raz na 3 tygodnie. Lek podaje się we wlewie dożylnym, a leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Dawka TIS określona w badaniu RATIONALE-302 [13] oraz w proponowanym programie lekowym odpowiada dawkowaniu przedstawionemu w ChPL.

Dawkowanie TIS uwzględnione w niniejszej analizie zaprezentowano poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Dawkowanie TIS uwzględnione w analizie

Lek	Dawka	Sposób podania	Dni podania
TIS	200 mg	dożylnie	dzień 1. co 21 dni

NIV

Dawkowanie NIV określono w oparciu o dane z badania ATTRACTION-3 [21, 22]. Zgodnie z danymi z badania klinicznego niwolumab podawany jest dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie (każdy cykl trwał 6 tygodni). Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Dawkowanie przyjęte w badaniu klinicznym jest zgodne z zapisami programu lekowego *B.58. Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka* [23, 24] w tym zakresie.

Dawkowanie NIV uwzględnione w analizie przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Dawkowanie NIV uwzględnione w analizie

Lek	Dawka	Sposób podania	Dni podania
NIV	240 mg	dożylnie	dzień 1. co 14 dni

CTH

Dawkowanie opcji terapeutycznych uwzględnionych w ramach CTH określone zostało w pierwszej kolejności na podstawie informacji z badania RATIONALE-302 [13]. W badaniu klinicznym PAC podawany był dożylnie w dawce 135–175 mg/m² co 21 dni lub w dawce 80–100 mg/m² raz na tydzień wg lokalnych wytycznych, natomiast w Japonii w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 8., 15., 22., 29. oraz 36., z następującą tygodniową przerwą. DOC podawano dożylnie w dawce 75 mg/m² co 21 dni, natomiast w Japonii w dawce 70 mg/m² co 21 dni. IRI podawano dożylnie w dawce 125 mg/m² w dniach 1. i 8. co 21 dni. Dawkowanie dla pacjentów z Japonii nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie. W przypadku PAC, za autorami modelu oryginalnego, w scenariuszu podstawowym uwzględniono schemat polegający na podawaniu leku raz na trzy tygodnie. W analizie wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający podanie PAC raz na tydzień. W obu scenariuszach wielkość dawki przyjęto jako średnią arytmetyczną z podanych zakresów dawkowania.

Skojarzenie FU + IRI nie zostało uwzględnione w badaniu klinicznym RATIONALE-302, dlatego dawkowanie omawianego połączenia leków przyjęto na podstawie odnalezionego dawkowania dla schematu FOLFIRI [25] (w obliczeniach nie uwzględniono leukoworyny wyszczególnionej w schemacie FOLFIRI).

Poniżej zaprezentowano dawkowanie leków wchodzących w skład CTH uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 29).

Tabela 29.
Dawkowanie leków wchodzących w skład CTH uwzględnione w analizie

Substancja czynna		Dawka	Sposób podania	Dni podania
PAC	Analiza podstawowa	135–175 mg/m ^{2a}	dożylnie	dzień 1. co 21 dni
	Analiza wrażliwości (scenariusz DOSE_PAC)	80–100 mg/m ^{2b}	dożylnie	dzień 1. co 7 dni
DOC		75 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 21 dni
IRI		125 mg/m ²	dożylnie	w dniach 1. i 8. co 3 tygodnie
FU + IRI	FU	180 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 14 dni
	IRI	400 mg/m ²	dożylnie	dzień 1. co 14 dni
		2 400 mg/m ²	dożylnie	dni 1.–2. co 14 dni

a) w obliczeniach uwzględnioną dawkę średnią, tj. 155 mg/m²

b) w obliczeniach uwzględnioną dawkę średnią, tj. 90 mg/m²

3.6.2. Względna intensywność dawki oraz pominięcie dawki leku

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce klinicznej, pacjenci nie zawsze otrzymują pełne dawki przepisanego im leczenia. W celu jak najdokładniejszego odzwierciedlenia rzeczywistych dawek stosowanych przez pacjentów z populacji docelowej w modelu obliczeniowym uwzględniono względną intensywność dawki (RDI, *relative dose intensity*). Intensywność dawki wpływa jedynie na koszt leku, ponieważ wpływ na skuteczność jest pośrednio uwzględniony w PFS oraz OS obserwowanych w badaniu. Zastosowanie względnej intensywności dawki w analizie podstawowej modelu pozwala na lepsze odwzorowanie kosztów określonych warunków klinicznych i zwiększenie trafności uzyskanych wyników.

Współczynniki RDI dla TIS, PAC, DOC oraz IRI określono na podstawie danych z badania RATIONALE-302 [8], natomiast dla NIV na podstawie badania ATTRACTION-3 [21]. Wartości współczynników RDI zaimplementowane w obliczeniach zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30.
Względna intensywność dawki dla schematów uwzględnionych w analizie

Lek	RDI [%]	Źródło
TIS	██████	Clinical Study Report do badania RATIONALE-302 [8]
DOC	██████	
PAC	██████	
IRI	██████	
NIV	100,00 ^b	ATTRACTION-3 [21]

b) wartość przyjęta na podstawie mediany raportowanej w badaniu ATTRACTION-3 [21]

Oprócz względnej intensywności dawki, w modelu uwzględniono również dostosowanie kosztów leczenia oparte na odsetku pacjentów faktycznie otrzymujących dawkę leku (tj. uwzględniając fakt, że

część pacjentów mogła pominąć całe dawki). Dostosowanie to uwzględniono w obliczeniach w postaci dodatkowego parametru dotyczącego pominięcia dawki (MD, ang. *missed doses*).

Wartość parametru MD dla TIS, DOC, PAC oraz IRI wyznaczono na podstawie danych z badania RATIONALE-302, natomiast dla NIV na podstawie analizy NICE dla niwolumabu [16]. Parametr MD wyznaczono jako stosunek rzeczywiście otrzymanych dawek do dawek planowanych. Dane o pacjentach, którzy pominęli dawkę, zostały zaimplementowane w każdym cyklu modelu zgodnie z algorytmem dawkowania przewidzianym dla danego leczenia. Wartości współczynników MD zaczerpnięte z modelu globalnego i zaimplementowane w scenariuszu podstawowym dla każdej terapii zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Dostosowanie dotyczące pominięcia dawki leku uwzględnione w analizie

Lek	MD [%]	Źródło
TIS	■	RATIONALE-302 (analiza post-hoc) – dane z modelu globalnego
DOC	■	
PAC	■	
IRI	■	
NIV	95,2	NICE TA707 [16]

Wpływ powyższych parametrów został przetestowany w ramach analiz wrażliwości. W kolejnych wariantach przetestowano wpływ nieuwzględnienia korekty kosztów terapii ze względu na parametr RDI (scenariusz RDI), parametr MD (scenariusz MD) oraz łącznie parametrów RDI i MD (scenariusz RDI_MD). Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w poszczególnych wariantach analizy zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Współczynniki RDI oraz MD – scenariusze analizy

Lek	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości I (scenariusz RDI)		Analiza wrażliwości II (scenariusz MD)		Analiza wrażliwości III (scenariusz RDI_MD)	
	RDI [%]	MD [%]	RDI [%]	MD [%]	RDI [%]	MD [%]	RDI [%]	MD [%]
TIS	■	■	100,00	■	■	100,00	100,00	100,00
DOC	■	■	100,00	■	■	100,00	100,00	100,00
PAC	■	■	100,00	■	■	100,00	100,00	100,00
IRI	■	■	100,00	■	■	100,00	100,00	100,00
NIV	■	■	100,00	■	■	100,00	100,00	100,00

3.6.3. Dzielenie fiolek leków

W modelu obliczeniowym uwzględniono możliwość dzielenia fiolek leku między pacjentów. W przypadku uwzględnienia w obliczeniach opcji dzielenia fiolek między pacjentów koszt terapii wyznaczany jest na podstawie tylko zużytej części opakowania, natomiast w przypadku braku uwzględnienia dzielenia fiolek między pacjentów płatnik ponosi koszt każdego otwartego opakowania leku. Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 175/2023/DGL z dnia 30 listopada 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego* [26] oraz *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 10/2024/DL z dnia 26 stycznia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii* [27] świadczeniodawca ma prawo rozliczyć taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Natomiast niewykorzystana część leku nie podlega rozliczeniu. W związku z powyższym w niniejszej analizie uwzględniono dzielenie fiolek leków (płatnik nie ponosi kosztu niewykorzystanej części leku).

3.6.4. Kolejna linia leczenia

Tabela 33.
Udziały opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnej linii leczenia

Opcje leczenia stosowane w kolejnej linii leczenia		II linia leczenia	
		Immunoterapia	CTH

a) wartość wyznaczona jako dopełnienie pozostałych opcji leczenia do 100%

Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że pacjenci nie będą ponownie leczeni tą samą terapią, a udziały pozostałych opcji leczenia zostały odpowiednio zważone. Wartości uwzględnione w obliczeniach dla poszczególnych opcji leczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.
Udziały opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnej linii leczenia – dane uwzględnione w obliczeniach

Opcje leczenia stosowane w kolejnej linii leczenia	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI

Opcje leczenia stosowane w kolejnej linii leczenia	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI

a) IRI lub FU + IRI

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 35.
Rozkład postępowania stosowanego w ramach BSC po progresji choroby – [REDACTED]

BSC	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Ekspert 4	Średnia
Postępowanie po immunoterapii w II linii leczenia					
Postępowanie po chemioterapii w II linii leczenia					

[REDACTED]

Tabela 36.
Rozkład terapii stosowanych w ramach BSC – scenariusze analizy

BSC	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I (scenariusz BSC_1)	Analiza wrażliwości II (scenariusz BSC_2)
Postępowanie po immunoterapii w II linii leczenia			
Radioterapia paliatywna			
Leczenie żywieniowe			
Stenty			
Leczenie bólu / pobyt w hospicjum domowym			
Postępowanie po chemioterapii w II linii leczenia			
Radioterapia paliatywna			
Leczenie żywieniowe			
Stenty			
Leczenie bólu / pobyt w hospicjum domowym			

3.7. Koszty

3.7.1. Koszty leków

3.7.1.1. KOSZT PREPARATU TEVIMBRA

Cenę zbytu netto preparatu Tevimbra® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu marży hurtowej w wysokości 6% oraz stawki VAT w wysokości 8%.

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka, w ramach której Podmiot Odpowiedzialny zobowiązuje się [REDAKTED] [REDAKTED] Cenę preparatu Tevimbra® z oraz bez uwzględnienia propozycji RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Koszt preparatu Tevimbra®

Wielkość opakowania	Warunki cenowe	Cena zbytu netto	Cena hurtowa (a)	Cena hurtowa brutto (b)
1 fiolka, 100mg/10 ml	bez RSS			
	z RSS			

a) Cena hurtowa: cena zbytu netto + marża hurtowa

b) Cena hurtowa brutto: cena hurtowa + VAT

3.7.1.2. KOSZTY KOMPARATORÓW

NIV refundowany jest w ramach programu lekowego, natomiast DOC, PAC, IRI oraz fluorouracyl (FU) refundowane są w ramach katalogu chemioterapii, w związku z czym nie występują dopłaty pacjentów, a koszty ich stosowania są pokrywane w całości przez płatnika publicznego.

Koszt powyższych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. [23, 24]. Uwzględniono również dane z przetargów raportowanych na stronie IkarPro [28], dane z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r. [29], dane refundacyjne NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IKAR Pro [28], dane ze sprawozdań z działalności NFZ prezentowanych w ramach raportów o realizacji programów lekowych na stronie IkarPro [28] – pod uwagę wzięto średnie ceny rozliczeniowe za jednostkę (bez korekty DGL).

Realne koszty analizowanych substancji czynnych określono jako najniższy z kosztów raportowanych w wyżej wymienionych źródłach danych. Zestawienie kosztów jednostkowych wyznaczonych w oparciu o ww. źródła danych przedstawia poniższa tabela (Tabela 38). Szczegółowe dane i obliczenia w tym zakresie znajdują się dostosowywanym modelu na arkusz *Cost_HTAC_Poland* w sekcji *Koszty komparatorów*.

Tabela 38.
Koszty jednostkowe komparatorów na podst. dostępnych źródeł danych

Lek	Limit finansowania	Komunikat DGL	Dane refundacyjne NFZ	Realizacja PL	Przetargi	Wartość w obliczeniach
NIV	67,72 zł	-	38,26 zł	38,26 zł	67,72 zł	38,26 zł
DOC	1,72 zł	0,92 zł	0,90 zł	-	-	0,90 zł
PAC	0,53 zł	0,37 zł	0,37 zł	-	-	0,37 zł
IRI	0,48 zł	0,23 zł	0,23 zł	-	-	0,23 zł
FU	0,01 zł	0,01 zł	0,01 zł	-	-	0,01 zł

Łącząc koszty jednostkowe zestawione w tabeli powyżej z dawkowaniem (rozdz. 3.6.1) oraz współczynnikami RDI (rozdz. 3.6.2), wyznaczono koszty leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów. W modelu oryginalnym koszty leków wykorzystywane w obliczeniach wyznaczono jako koszty przypadające na jedno podanie. W przypadku NIV, DOC, PAC podejście to zostało zachowane również w niniejszej analizie. W przypadku porównania TIS vs IRI na koszty komparatora składają się koszty IRI stosowanego w monoterapii oraz połączenia FU + IFI, których częstość stosowania jest różna (por. rozdz. 3.6.1). W związku z tym, na potrzeby niniejszej analizy koszt komparatora IRI wyznaczono w postaci kosztu przypadającego na 1 cykl w modelu, tj. 1 tydzień.

Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Podsumowanie kosztów komparatorów - analiza podstawowa

Schemat leczenia	Koszt na podanie / na cykl w modelu
NIV	████████
DOC	████████
PAC	████████
IRI ^a	████████

a) IRI i/lub FU + IRI, koszt na cykl w modelu

3.7.2. Koszt podania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [20] tislelizumab podawany jest w infuzji dożylniej. Również NIV podawany są we wlewie dożylnym. Wycenę kosztu podania przyjęto zgodnie z 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 programy lekowe [30]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczenia podania prezentowane w zarządzeniu (Tabela 40). W analizie w związku ze sposobem podania TIS oraz NIV koszt podania rozliczono w ramach *Hospitalizacji w trybie jednodniowym związanym z wykonaniem programu* (kod 5.08.07.0000003). Wycena punktu została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ dla programu lekowego: B.6 *Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka* (kod produktu: 03.0000.358.02).

Tabela 40.
Koszt podania immunoterapii – program lekowy

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000001	486,72	1,77 zł	861,49 zł
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000003	486,72	1,77 zł	861,49 zł
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	1,77 zł	191,44 zł

a) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.358.02 za rok 2025

Koszty podania chemioterapii określono na podstawie Zarządzenia Nr 119/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2024 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [32]. W poniższej tabeli przedstawiono możliwości rozliczania podania leków stosowanych w ramach chemioterapii prezentowane w zarządzeniu (Tabela 41). W analizie koszt podania DOC, PAC oraz IRI stosowanych w monoterapii przyjęto na podstawie świadczenia *Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków* (kod

5.08.05.0000175), natomiast koszt podania schematu FU + IRI na podstawie świadczenia *Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych* (kod 5.08.05.000017, naliczono 2 dni podania).

Tabela 41.
Koszt podania leku – chemioterapia

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	5.08.05.0000175	390	1,77 zł	690,26 zł
Hospitalizacja jednego dnia w pozostałych przypadkach	5.08.05.0000176	322	1,77 zł	569,91 zł
Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	5.08.05.0000173	181	1,77 zł	320,35 zł
Hospitalizacja onkologiczna u dorosłych:				
dzień 1	5.08.05.0000171	557	1,77 zł	985,89 zł
dzień 2		557	1,77 zł	985,89 zł
dzień 3		557	1,77 zł	985,89 zł
dzień 4 i kolejny		501,32	1,77 zł	887,34 zł

a) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodów produktów kontraktowanych: 03.0000.112.02 oraz 03.0000.111.02 za rok 2025

W poniższej tabeli zestawiono koszty podania interwencji i komparatorów zgodnie z przyjętymi założeniami (Tabela 42). Analogicznie jak dla kosztów leków, koszt dla NIV, DOC oraz PAC wyznaczono jako koszt przypadający na 1 podanie, natomiast koszt dla IRI jako koszt przypadający na 1 cykl w modelu (1 tydzień) (por. rozdz. 3.7.1.2).

Tabela 42.
Koszty podania

Lek	Koszt jednego podania leku
TIS	861,49 zł
NIV	861,49 zł
DOC	690,26 zł
PAC	690,26 zł
IRI ^a	630,22 zł

a) IRI i/lub FU + IRI, koszt na cykl w modelu

3.7.3. Koszt monitorowania

W RAMACH PROGRAMU LEKOWEGO

Monitorowanie terapii TIS i NIV rozliczane będzie w ramach programu lekowego. Badania wykonywane w ramach kwalifikacji do leczenia z zastosowaniem TIS oraz monitorowania terapii TIS, a także ich częstotliwość, jest zbieżna z badaniami w ramach kwalifikacji i monitorowania leczenia w aktualnym programie lekowym B.58 *Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka* [23, 24]. Można zatem przyjąć, że roczny ryczałt dla diagnostyki w ramach proponowanego

programu lekowego leczenia chorych na rak przełyku tislelizumabem będzie równy wycenie świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka niwolumabem* (kod świadczenia: 5.08.08.0000223) i będzie równy wycenie zgodnej z Zarządzeniem 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 programy lekowe [30] (Tabela 43). Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [31] na podstawie kontraktów zawartych na rok 2025 dla produktu *Program lekowy – leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka* (kod produktu: 03.0000.358.02). W tabeli poniżej przedstawiono, wartość punktową dla analizowanego świadczenia, aktualną wycenę punktu oraz wyznaczony koszt monitorowania leczenia w programie lekowym w ujęciu rocznym i tygodniowym.

Tabela 43.
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym w PL B.58

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktową	Wycena punktu ^a	Koszt świadczenia	Koszt na cykl
5.08.08.0000223 / 5.08.08.0000186	Diagnostyka w programie leczenia chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka niwolumabem / pembrolizumabem	4 140,00	1,77 zł	7 327,80 zł	140,44 zł

a) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.358.02 za rok 2025

W TRAKCIE LECZENIA CTH

W niniejszej analizie przyjęto, że monitorowanie leczenia CTH odbywa się w ramach świadczenia *Okresowa ocena skuteczności chemioterapii*. Wartość punktową tego świadczenia określono na podstawie zarządzenia Nr 119/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [32]. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na 2025 rok dla produktu *Chemioterapia w warunkach ambulatoryjnych z zakresem skojarzonym* (kod produktu: 03.0000.111.02) [31]. Zgodnie z Zarządzeniem świadczenie to rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące. W związku z tym w analizie przyjęto, że wizyty monitorujące odbywają się średnio co 2 miesiące. W poniższych tabelach zestawiono wykorzystane dane oraz wyznaczony koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem CTH uwzględniony w analizie.

Tabela 44.
Koszt monitorowania chemioterapii

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktową	Wycena punktu	Koszt świadczenia	Koszt na cykl
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	1,77 zł	478,61 zł	55,03 zł

MONITOROWANIE PACJENTA BEZ PROGRESJI I BEZ AKTYWNEGO LECZENIA

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania stanu pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby oraz którzy nie otrzymują aktywnego leczenia. W analizie przyjęto, że tacy pacjenci odbywają 1 wizytę specjalistyczną u onkologa raz na 3 miesiące, co jest zgodne z zalecaniami ekspertów w zakresie częstotliwości wykonywania badań kontrolnych po leczeniu onkologicznym [33]. Koszt wizyty określono na podstawie wyceny świadczenia: *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu – świadczenia w zakresie onkologii* zgodnie z Zarządzeniem 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 [34] (Tabela 45).

Tabela 45.
Wycena wizyty monitorującej u pacjentów bez progresji i bez aktywnego leczenia

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,79 zł	134,06 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodu produktu kontraktowanego 02.1240.001.02 za rok 2025

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w analizie koszt monitorowania pacjentek bez progresji i bez aktywnego leczenia na cykl (7 dni) (Tabela 46).

Tabela 46.
Koszt monitorowania bez progresji i bez aktywnego leczenia

Nazwa świadczenia	Częstotliwość wizyt	Koszt świadczenia	Koszt na cykl (7 dni)
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	raz na 3 miesiące	134,06 zł	10,28 zł

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz C_Monit) przyjęto, że koszt monitorowania pacjenta po przerwaniu leczenia bez progresji choroby będzie taki sam, jak w przypadku monitorowania pacjenta w trakcie leczenia CTH (Tabela 44).

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględniony w poszczególnych scenariuszach analizy koszt monitorowania pacjenta po przerwaniu leczenia bez progresji choroby.

Tabela 47.
Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia – scenariusze analizy

Wariant	Koszt tygodniowy
Analiza podstawowa	10,28 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz C_Monit)	55,03 zł

MONITOROWANIE PO PROGRESJI

W przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby, w analizie założono, że koszt ich monitorowania jest taki sam, jak koszt monitorowania chemioterapii. Tak przypisane koszty pokrywają w szczególności koszty monitorowania kolejnej linii leczenia pacjentów, którzy w kolejnej linii otrzymują chemioterapię. Koszt monitorowania po progresji choroby przyjęto zatem na podstawie wyceny świadczenia 5.08.05.0000008 – *okresowa ocena skuteczności chemioterapii* (na podstawie Zarządzenia Nr 119/2024/DGL [32]) oraz przyjęto, że wizyta monitorująca będzie odbywać się raz na 2 miesiące (Tabela 48).

Tabela 48.
Koszt monitorowania po progresji choroby

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia	Koszt na tydzień
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	5.08.05.0000008	270,4	1,77 zł	478,60 zł	55,03 zł

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.111.02 za rok 2025

3.7.4. Koszt kolejnej linii leczenia



Udziały poszczególnych strategii terapeutycznych stosowanych u pacjentów po progresji zaprezentowano w rozdziale 3.6.4. Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są jednorazowo za cały okres leczenia, dlatego na potrzeby analizy oszacowano całkowite koszty leczenia w ramach kolejnej linii.

LECZENIE AKTYWNE

Czas trwania leczenia aktywnego

Koszty kolejnej linii leczenia naliczane są jednorazowo za cały okres leczenia kolejnej linii. W tym celu niezbędne było określenie czasu trwania leczenia w ramach kolejnej linii. W przypadku leczenia aktywnego opartego na chemioterapii czas ten, za autorami modelu globalnego, przyjęto jako średni czas braku progresji choroby dla danego leczenia, gdy jest ono modelowane jako komparator w ramach niniejszej analizy. Tak określone czasy leczenia poszczególnymi schematami zostały zważone udziałami tych schematów w ramach kolejnej linii leczenia aktywnego. Wartości uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 49). W przypadku zmiany założeń odnośnie skuteczności terapii czas ten ulega zmianie. Wartości uwzględnione w obliczeniach po zmianie założeń odnośnie skuteczności porównywanych terapii dostępne są w pliku obliczeniowym na arkuszu *Subsequent Treatment Costs*.

Tabela 49.
Czas trwania aktywnego leczenia w ramach kolejnej linii terapii

Parametr	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI
Liczba tygodni	■	■	■	■	■

Koszty leczenia aktywnego

Na podstawie kosztów jednostkowych leków (rozdz. 3.7.1.2), jednostkowych kosztów podania (rozdz. 3.7.2), przyjętego dawkowania (rozdz. 3.6.1) oraz opisanego powyżej czasu trwania leczenia aktywnego oszacowano koszty terapii stosowanych w ramach kolejnej linii leczenia. Całkowite koszty kolejnej linii leczenia zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 50).

Tabela 50.
Koszty całkowite leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia

Lek/schemat leczenia	Całkowity koszt leczenia aktywnego
TIS	■
NIV	■
DOC	■
PAC	■
IRI	■

NAJLEPSZE LECZENIE WSPOMAGAJĄCE (BSC)

■
■
■
■
■

Czas opieki nad pacjentem w ramach BSC

W przypadku leczenia z zastosowaniem radioterapii pacjentom naliczono koszt pełnego cyklu terapii. W celu oszacowania kosztów leczenia żywieniowego oraz pobytu w hospicjum domowym (w tym leczenia bólu) konieczne było wyznaczenie średniego czasu trwania wymienionych elementów opieki nad pacjentem z ESCC. Nie odnaleziono danych pozwalających na wyznaczenie tego czasu, dlatego w obliczeniach czas ten zdecydowano się oszacować w oparciu o średni czas, jaki pacjenci przebywają w stanie po progresji choroby. Koszty te oszacowano w oparciu o koszty związane z hospicjum domowym lub stacjonarnym, które został również uwzględniony w ramach kosztu opieki terminalnej (rozdz. 3.7.6). Dlatego, w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów, w obliczeniach czasu opieki nad pacjentem w ramach BSC od średniego czasu przebywania pacjenta w stanie po progresji choroby odjęto liczbę dni w miesiącu w modelu (365,25/12), czyli czas, dla którego naliczono opiekę terminalną, por. rozdz. 3.7.6). Liczbę dni, dla których naliczano powyższe koszty (w scenariuszu podstawowym analizy) przedstawiono w poniższej tabeli. W przypadku zmiany założeń odnośnie skuteczności terapii

czas ten ulega zmianie. Wartości uwzględnione w obliczeniach po zmianie założeń odnośnie skuteczności porównywanych terapii dostępne są w pliku obliczeniowym na arkuszu *Subsequent Treatment Costs*.

Tabela 51.
Liczba dni, w których naliczane są koszty leczenia żywieniowego pobytu w hospicjum domowym (w tym leczenie bólu)

Parametr	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI
Liczba dni	■	■	■	■	■

Koszt radioterapii

Koszt pełnego cyklu radioterapii paliatywnej oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 120/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne [35]. Uwzględniając liczby rozliczonych świadczeń w 2023 roku zgodnie ze Statystykami NFZ [36] wyznaczono średni koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii paliatywnej wynoszący 5 100,57 zł (Tabela 53).

Tabela 52.
Koszty radioterapii

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt NFZ	Liczba świadczeń 2023 (Statystyki NFZ)
5.07.01.0000059	Teleradioterapia paliatywna proces leczenia 1 frakcją	2 812	1,55	4 352,61 zł	7 772
5.07.01.0000060	Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana	3 551	1,55	5 496,48 zł	14 683
Średnia ważona				5 100,57zł	

* wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] za rok 2025 dla kodu produktu kontraktowanego 03.0000.103.02

Tabela 53.
Koszt radioterapii uwzględniony w analizie

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt pełnego cyklu leczenia radioterapii	5 100,57 zł	Zarządzenie Prezesa NFZ

Koszt leczenia żywieniowego

Koszt leczenia żywieniowego wyznaczono w oparciu o koszt jednostkowy *osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym* (797,15 zł, Tabela 66) przy uwzględnieniu średniej wagi punktowej produktu rozliczeniowego wyznaczonej dla świadczenia *żywienie dojelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz kompletnego żywienia pozajelitowego w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* (Tabela 54).

Tabela 54.
Waga punktowa produktu rozliczeniowego – leczenie żywieniowe

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Waga punktowa produktu rozliczeniowego
5.15.00.0000235	Żywnienie dojelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	1,83
5.15.00.0000236	Kompletne żywienie pozajelitowe w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	3,65
Średnia		2,74

Uwzględniając średni czas opieki w ramach BSC, koszt osobodnia opieki w hospicjum stacjonarnym oraz wagę punktową produktu rozliczeniowego oszacowano całkowity koszt leczenia żywieniowego dla każdej z porównywanych interwencji (Tabela 55).

Tabela 55.
Całkowity koszt leczenia żywieniowego uwzględniony w obliczeniach – analiza podstawowa

Parametr	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI
Koszt leczenia żywieniowego	603 583,40 zł	603 583,40 zł	430 4434,80 zł	430 434,80 zł	430 434,80 zł

Koszt pobytu w hospicjum domowym

Koszt pobytu w hospicjum domowym (w tym koszt leczenia bólu) wyznaczono na podstawie kosztu jednostkowego *osobodnia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym i świadczenia w hospicjum domowym* (117,73 zł, Tabela 66). Uwzględniając średni czas opieki w ramach BSC oraz koszt osobodnia opieki w hospicjum domowym oszacowano całkowity koszt pobytu pacjenta w hospicjum domowym (w tym koszt leczenia bólu) dla każdej z porównywanych interwencji (Tabela 56).

Tabela 56.
Całkowity koszt pobytu w hospicjum domowym (w tym koszt leczenia bólu) – analiza podstawowa

Parametr	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI
Koszt leczenia bólu / przebywania w hospicjum domowym	32 532,69 zł	32 532,69 zł	23 200,11 zł	23 200,11 zł	23 198,67 zł

Koszt wstawienia stentu przełykowego

Koszt wstawienia stentu przyjęto jako koszt hospitalizacji grupy *JGP F02 duże zabiegi przełyku, w tym protezowanie*. Koszt hospitalizacji określono jako iloczyn wartości jednostek hospitalizacji wyrażonej w punktach w danej grupie (dane zaczerpnięte ze statystyk JGP za rok 2023 [36]) i odpowiedniej wartości jednego punktu rozliczeniowego. Wycenę punktu określono natomiast na podstawie średniej wartości punktu dla produktu rozliczeniowego *Chirurgia ogólna – hospitalizacja* (kod świadczenia 03.4500.030.02) w oparciu o dane z Informatora o umowach (wybór produktu związany z faktem, że ten zakres świadczeń wskazywany był w przypadku analizowanej grupy JGP zdecydowanie najczęściej).

Oszacowany w ten sposób koszt wstawienia stentu wyniósł 24 752,27 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57.
Koszt leczenia zapalenia płuc

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 roku (pkt)	Wycena punktu ^a	Szacowany średni koszt hospitalizacji w roku 2025
F02 duże zabiegi przełyku, w tym protezowanie	14 063,79	1,76 zł	24 752,27 zł

a) wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [] dla kodu produktu kontraktowanego 03.4500.030.02 za rok 2025

Podsumowanie kosztu BSC

Przy uwzględnieniu rozkładu poszczególnych składowych BSC, wyznaczonego na podstawie odpowiedzi ekspertów (rozdz. 3.6.4), oszacowano średni koszt BSC uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy (Tabela 58).

Tabela 58.
Średni koszt BSC uwzględniony w analizie – analiza podstawowa

Składnik BSC	Udziały ^a	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI
Średni koszt						

a) udziały terapii stosowanych po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii / udziały terapii stosowanych po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii

PODSUMOWANIE

W poniższej tabeli podsumowano całkowite koszty jednorazowe kolejnej linii leczenia przy uwzględnieniu rozkładu uwzględnionych terapii (por. rozdz. 3.6.4).

Tabela 59.
Całkowity koszt kolejnej linii leczenia – analiza podstawowa

Parametr	Koszt całkowity				
	TIS	NIV	DOC	PAC	IRI
Koszt kolejnej linii leczenia					

W ramach analizy przetestowano sposoby naliczania kosztów kolejnej linii leczenia.

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego, koszt leczenia w ramach kolejnej linii terapii naliczany jest pacjentom jednorazowo po przerwaniu leczenia w ramach I linii leczenia. Założenie to ma ograniczenia,

gdyż pacjenci przerywający leczenie w ramach I linii to nie tylko pacjenci przechodzący do stanu z progresją choroby, ale również pacjenci pozostający w stanie PFS oraz umierający w stanie PFS. W konsekwencji przyjęte podejście może zawyżać koszty leczenia kolejnej linii. W związku z tym w analizie przetestowano dwa alternatywne sposoby naliczania kosztów leczenia kolejnej linii. Sposób pierwszy (scenariusz KL_1) zakłada, że koszty całkowite kolejnej linii naliczane są pacjentom, którzy opuszczają stan bez progresji choroby. Pacjenci opuszczający stan PFS to nie tylko pacjenci przechodzący do stanu z progresją choroby, ale również pacjenci umierający w stanie PFS i w konsekwencji przyjęte podejście może również zawyżać koszty leczenia kolejnej linii. Sposób drugi (scenariusz KL_2) zakłada, że koszty całkowite kolejnej linii naliczane są pacjentom wchodzącym do stanu po progresji choroby. Taki sposób obliczeń prowadzi do ewentualnego niedoszacowania kosztów kolejnej linii (różnica liczby pacjentów z progresją w cyklu n i $n-1$ nie uwzględnia wszystkich pacjentów, u których progresja wystąpiła między cyklem $n-1$ a n , gdyż część pacjentów z progresją choroby mogła umrzeć w rozważanym czasie, a zatem realnie liczba pacjentów z nowo występującą progresją może być większa).

3.7.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane (por. rozdz. 3.4).

- zmniejszenie liczby limfocytów,
- zmniejszenie liczby neutrofilów,
- zmniejszenie liczby białych krwinek,
- anemia,
- neutropenia,
- leukopenia,
- biegunka,
- zaburzenia połykania,
- hiponatremia,
- zapalenie płuc.

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z UKŁADEM KRWIOTWÓRCZYM

Koszty leczenia anemii, neutropenii, leukopenii, zmniejszenia liczby białych krwinek oraz zmniejszenia liczby neutrofilów oraz limfocytów przyjęto jako średnią kosztu hospitalizacji w trzech Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) związanych z leczeniem pacjentów z zaburzeniami krzepliwości i innymi chorobami krwi i śledziony. Średnia ta ważona została liczbą hospitalizacji poszczególnych grup w 2023 roku [36]. Koszt hospitalizacji w każdej z uwzględnianych grup określono jako iloczyn średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonej w punktach w danej grupie (dane zaczerpnięte ze statystyk JGP za rok 2023 [36]) i odpowiedniej wartości jednego punktu rozliczeniowego. Wycenę punktu określono natomiast na podstawie średniej wartości punktu dla produktu rozliczeniowego *Onkologia kliniczna – hospitalizacja* (kod świadczenia 03.4240.030.02) w oparciu o dane z Informatora o umowach [31].

Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych układem krwiotwórczym wyniósł 11 525,10 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2023 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 roku (pkt)	Wycena punktu – 2025a	Szacowany średni koszt hospitalizacji w roku 2025
S05 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	55 077	11611,79	1,76 zł	20 436,75 zł
S06 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	67 076	4062,34	1,76 zł	7 149,72 zł
S07 - Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	19 498	797,66	1,76 zł	1 403,88 zł
Średnia ważona				11 525,10 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodu produktu kontraktowanego 03.4240.030.02 za rok 2025

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z JAMĄ BRZUSZNĄ

Koszt leczenia biegunki i zaburzeń połykania przyjęto jako koszt hospitalizacji grupy JGP *F46 choroby jamy brzusznej*. Koszt hospitalizacji określono jako iloczyn wartości jednostek hospitalizacji wyrażonej w punktach (dane zaczerpnięte ze statystyk JGP za rok 2023 [36]) i odpowiedniej wartości jednego punktu rozliczeniowego. Wycenę punktu określono natomiast na podstawie średniej wartości punktu dla produktu rozliczeniowego *gastroenterologia - hospitalizacja* (kod świadczenia 03.4050.030.02) w oparciu o dane z Informatora o umowach (wybór produktu związany z faktem, że ten zakres świadczeń wskazywany był w przypadku analizowanej grupy JGP zdecydowanie najczęściej). Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zapalenia jamy ustnej wyniósł 3 780,20 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61.

Koszt leczenia biegunki i zaburzeń połykania

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 roku (pkt)	Wycena punktu – 2025a	Szacowany średni koszt hospitalizacji w roku 2025
F46 choroby jamy brzusznej	2 147,84	1,76 zł	3 780,20 zł

*wycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodu produktu kontraktowanego 03.4050.030.02 za rok 2025

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE ZWIĄZANE Z GOSPODARKĄ WODNO-ELEKTROLITOWĄ

Koszt leczenia hiponatremii przyjęto jako koszt hospitalizacji grupy JGP *K26 zaburzenia wodno-elektrolitowe*. Koszt hospitalizacji określono jako iloczyn wartości jednostek hospitalizacji wyrażonej w punktach (dane zaczerpnięte ze statystyk JGP za rok 2023 []) i odpowiedniej wartości jednego punktu rozliczeniowego. Wycenę punktu określono natomiast na podstawie średniej wartości punktu dla produktu rozliczeniowego *choroby wewnętrzne - hospitalizacja* (kod świadczenia 03.4000.030.02) w oparciu o dane z Informatora o umowach (wybór produktu związany z faktem, że ten zakres świadczeń wskazywany był w przypadku analizowanej grupy JGP zdecydowanie najczęściej). Oszacowany w ten

sposób koszt leczenia zapalenia jamy ustnej wyniósł 3 429,94zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62.
Koszt leczenia hiponatremii i hipokaliemii

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 roku (pkt)	Wycena punktu – 2025 ^a	Szacowany średni koszt hospitalizacji w roku 2025
F46 choroby jamy brzusznej	1 934,16	1,77 zł	3 429,94 zł

^awycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodu produktu kontraktowanego 03.4000.030.02 za rok 2025

ZAPALENIE PŁUC

Koszty leczenia zapalenia płuc przyjęto jako średnią kosztu hospitalizacji w wybranych grupach JGP właściwych dla leczenia tej jednostki chorobowej ważoną liczbą odpowiadających im hospitalizacji w 2023 roku [36]. Koszt hospitalizacji w każdej z uwzględnianych grup określono jako iloczyn średniej wartości jednostek hospitalizacji wyrażonej w punktach w danej grupie (dane zaczerpnięte ze statystyk JGP za rok 2023 [36]) i odpowiedniej wartości jednego punktu rozliczeniowego. Wycenę punktu określono natomiast na podstawie średniej wartości punktu dla produktu rozliczeniowego *Choroby wewnętrzne – hospitalizacja* (kod świadczenia 03.4000.030.02) w oparciu o dane z Informatora o umowach (wybór produktu związany z faktem, że ten zakres świadczeń wskazywany był w przypadku analizowanych grup JGP zdecydowanie najczęściej). Oszacowany w ten sposób koszt leczenia zapalenia płuc wyniósł 7 108,80 zł. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 57).

Tabela 63.
Koszt leczenia zapalenia płuc

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2023 roku	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w 2023 roku (pkt)	Wycena punktu*	Szacowany średni koszt hospitalizacji w roku 2025
D18 - zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	25 070	5 422,84	1,77 zł	9 616,58 zł
D48 Zapalenie płuc	25 467	2 616,58	1,77 zł	4 640,10 zł
Średnia ważona				7 108,80 zł

^awycena punktu na podstawie Informatora o zawartych umowach NFZ [31] dla kodu produktu kontraktowanego 03.4000.030.02 za rok 2025

PODSUMOWANIE

Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 64.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Zmniejszenie liczby limfocytów	11 525,10 zł
Zmniejszenie liczby neutrofilów	11 525,10 zł
Zmniejszenie liczby białych krwinek	11 525,10 zł
Anemia	11 525,10 zł

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Neutropenia	11 525,10 zł
Leukopenia	11 525,10 zł
Biegunka	3 780,20 zł
Zaburzenia połykania	3 780,20 zł
Hiponatremia	3 429,94 zł
Zapalenie płuc	7 108,80 zł

3.7.6. Koszt opieki terminalnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki terminalnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi miesiąc.

Na podstawie danych zawartych w informatorze o umowach NFZ [31] oraz Zarządzeniu Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [41] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną. Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami na rok 2025 raportowanymi w Informatorze o umowach NFZ [31] wyznaczono wartość punktu dla analizowanych świadczeń oraz oszacowano odsetek pacjentów leczonych w ramach świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz w ramach świadczenia w hospicjum domowym

Tabela 65.
Wycena punktu dla świadczeń z zakresu opieki paliatywnej

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kwota	Liczba jednostek	Wartość punktu
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	496 413 497 zł	4 553 999	109,01 zł
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	805 123 839 zł	7 261 902	110,87 zł

W poniższej tabeli przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń, odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej oraz finalny koszt opieki terminalnej uwzględniony w obliczeniach.

Tabela 66.

Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt osobodnia	Liczba dni	Odsetek pacjentów	Koszt
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08	109,01 zł	117,73 zł	30,4	38,54%	3 583,30 zł
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym	7,19	110,87 zł	797,15 zł	30,4	61,46%	24 263,32 zł
Średni koszt						16 292,98 zł	

4. Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

	2019	2020	2021	2022
2019				
2020				
2021				
2022				

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

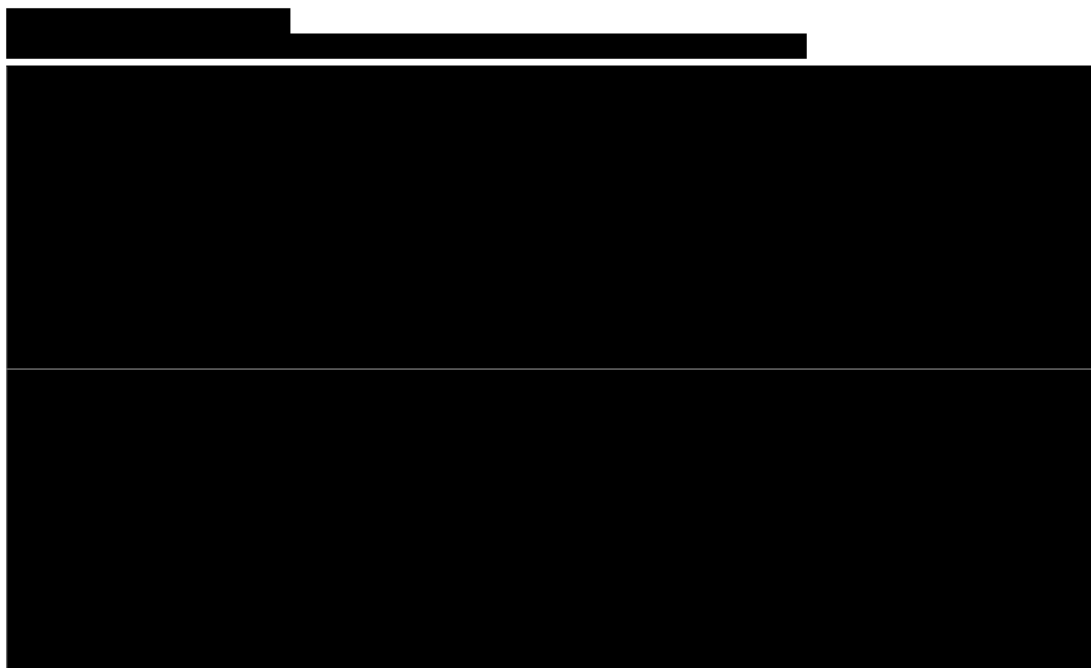
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Wartości parametrów podlegające zmianom w poszczególnych scenariuszach jednokierunkowej analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli. W obrębie każdego scenariusza parametry nieprzedstawione w poniższym zestawieniu przyjmują takie wartości, jak w analizie podstawowej.

Tabela 79.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Porównanie	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
H	Wszystkie	Horyzont czasowy (■)	17	Zbadanie wpływu długości horyzontu czasowego na wyniki analizy (Rozdz. 2.6)
D	Wszystkie	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami dot. analizy ekonomicznej (Rozdz. 2.10)
BCh	Wszystkie	Charakterystyka populacji (średnia masa i wzrost zgodnie z badaniem RATIONALE-302)	Średnia masa i wzrost na podstawie danych GUS dot. populacji ogólnej Polski ≥18 r.ż.	Alternatywne dane (Rozdz. 3.1)
ROW	TIS vs DOC, TIS vs PAC, TIS vs IRI	Dane określające skuteczność TIS i CTH (na podstawie danych dla wszystkich pacjentów z badania, rozdz. 3.3)	Na podstawie danych dla pacjentów z wyłączeniem pacjentów z Azji	Alternatywne dane (Rozdz. A.2)
OS_TIS	TIS vs DOC, TIS vs PAC, TIS vs IRI,	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego dla TIS (rozkład log-logistyczny)	Rozkład log-normalny	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3.1.1)
OS_CTH	TIS vs DOC, TIS vs PAC, TIS vs IRI	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego dla CTH (rozkład log-logistyczny)	Model typu <i>hazard</i> z 1 węzłem	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3.1.1)
PFS_TIS_1	TIS vs DOC, TIS vs PAC, TIS vs IRI	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego bez progresji choroby dla TIS (model sklepany typu <i>hazard</i> z 2 węzłami)	sklepany typu <i>hazard</i> z 3 węzłami	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3.1.2)
PFS_TIS_2			sklepany typu <i>hazard</i> z 4 węzłami	
PFS_CTH_1	TIS vs DOC, TIS vs PAC, TIS vs IRI,	Sposób ekstrapolacji krzywych przeżycia całkowitego bez progresji choroby dla TIS (model sklepany typu <i>hazard</i> z 2 węzłami)	sklepany typu <i>hazard</i> z 3 węzłami	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3.1.2)
PFS_CTH_2			sklepany typu <i>hazard</i> z 4 węzłami	
ToT_TIS	Wszystkie	Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii dla TIS (model sklepany typu <i>hazard</i> z 3 węzłami)	sklepany typu <i>hazard</i> z 4 węzłami	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3.1.3)

Scenariusz	Porównanie	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
ToT_DOC	TIS vs DOC	Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii dla DOC (rozkład log-logistyczny)	rozkład log-normalny	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3.1.3)
ToT_PAC	TIS vs PAC	Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii dla PAC (model sklepany typu hazard z 2 węzłami)	sklepany typu hazard z 4 węzłami	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3.1.3)
ToT_IRI	TIS vs IRI	Sposób ekstrapolacji krzywych czasu trwania terapii dla PAC (model sklepany typu hazard z 1 węzłem)	rozkład log-normalny	Alternatywny rozkład krzywych (Rozdz. 3.3.1.3)
ToT_NIV_1	TIS vs NIV	Wartość HR w odniesieniu do ToT dla porównania TIS vs NIV (0,70)	0,53	Alternatywne wartości (Rozdz. 3.3.2.2)
ToT_NIV_2			0,92	
U_1	TIS vs DOC, TIS vs PAC, TIS vs IRI	Bazowe wartości użyteczności stanów zdrowia (dane z badania RATIONALE-302, normy polskie, PFS: wartości zależne od stosowanego leczenia, PD: wartości zależne od zastosowanego leczenia)	dane z badania ATTRACTION-3, PFS: wartości zależne od stosowanego leczenia, PD: wartości zależne od zastosowanego leczenia	Alternatywne wartości (Rozdz. 3.5.1)
U_2			dane z badania RATIONALE-302, normy z modelu oryginalnego, PFS: wartości zależne od stosowanego leczenia, PD: wartości zależne od zastosowanego leczenia	
U_3			dane z badania RATIONALE-302, normy polskie, PFS: wartości zależne od stosowanego leczenia, PD: wartości niezależne od zastosowanego leczenia	
U_4			dane z badania RATIONALE-302, normy polskie, PFS: wartości niezależne od stosowanego leczenia, PD: wartości niezależne od zastosowanego leczenia	
DisAge_1	TIS vs DOC, TIS vs PAC, TIS vs IRI	Spadek jakości życia związany z wiekiem (uwzględniony multiplikatywnie)	Nieuwzględniony	Zbadanie wpływu obniżenia jakości życia ze względu na wiek na wyniki (Rozdz. 3.5.2)
DisAge_2			Uwzględniony, metoda alternatywne	
Dose_PAC	TIS vs PAC	Dawkowanie PAC (135–175 mg/m ² raz na 3 tygodnie)	80–100 mg/m ² raz na 7 dni	Alternatywne dane (Rozdz. 3.6.1)
RDI	Wszystkie	Względna intensywność dawki (RDI oraz uwzględniona w obliczeniach)	Brak uwzględnienia w obliczeniach RDI (RDI = 100%)	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.6.2)
MD	Wszystkie		Brak uwzględnienia w obliczeniach MD (MD = 100%)	
RDI_MD	Wszystkie		Brak uwzględnienia w obliczeniach RDI oraz MD (RDI = 100%, MD + 100%)	
C_IRI_1	TIS vs IRI	Rozkład terapii w ramach komparatora dla porównania TIS vs IRI (		Alternatywne założenie (Rozdz. 0)
C_IRI_2				

Scenariusz	Porównanie	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
BSC_1	Wszystkie	Rozkład terapii uwzględnionych w ramach BSC stosowanego w kolejnej linii leczenia	Brak uwzględnienia kosztu BSC w obliczeniach	Alternatywne wartości (Rozdz. 3.6.4)
BSC_2			Rozkład BSC w oparciu o	
C_Monit	Wszystkie	Koszt monitorowania pacjenta bez progresji i bez aktywnego leczenia (na podstawie świadczenia W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu)	Na podstawie świadczenia okresowa ocena skuteczności chemioterapii	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.7.3)
KL_1	Wszystkie	Sposób naliczania kolejnej linii leczenia (dla pacjentów przerywających leczenie w I linii)	Koszty naliczane dla pacjentów wypadających ze stanu PFS	Alternatywne założenie (Rozdz. 3.7.4)
KL_2			Koszty naliczane dla pacjentów wchodzących do stanu po progresji choroby	

[REDACTED]

	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6
2	3	4	5	6	7
3	4	5	6	7	8
4	5	6	7	8	9
5	6	7	8	9	10
6	7	8	9	10	11
7	8	9	10	11	12
8	9	10	11	12	13
9	10	11	12	13	14
10	11	12	13	14	15
11	12	13	14	15	16
12	13	14	15	16	17
13	14	15	16	17	18
14	15	16	17	18	19
15	16	17	18	19	20
16	17	18	19	20	21
17	18	19	20	21	22
18	19	20	21	22	23
19	20	21	22	23	24
20	21	22	23	24	25
21	22	23	24	25	26
22	23	24	25	26	27
23	24	25	26	27	28
24	25	26	27	28	29
25	26	27	28	29	30
26	27	28	29	30	31
27	28	29	30	31	32
28	29	30	31	32	33
29	30	31	32	33	34
30	31	32	33	34	35
31	32	33	34	35	36
32	33	34	35	36	37
33	34	35	36	37	38
34	35	36	37	38	39
35	36	37	38	39	40
36	37	38	39	40	41
37	38	39	40	41	42
38	39	40	41	42	43
39	40	41	42	43	44
40	41	42	43	44	45
41	42	43	44	45	46
42	43	44	45	46	47
43	44	45	46	47	48
44	45	46	47	48	49
45	46	47	48	49	50
46	47	48	49	50	51
47	48	49	50	51	52
48	49	50	51	52	53
49	50	51	52	53	54
50	51	52	53	54	55
51	52	53	54	55	56
52	53	54	55	56	57
53	54	55	56	57	58
54	55	56	57	58	59
55	56	57	58	59	60
56	57	58	59	60	61
57	58	59	60	61	62
58	59	60	61	62	63
59	60	61	62	63	64
60	61	62	63	64	65
61	62	63	64	65	66
62	63	64	65	66	67
63	64	65	66	67	68
64	65	66	67	68	69
65	66	67	68	69	70
66	67	68	69	70	71
67	68	69	70	71	72
68	69	70	71	72	73
69	70	71	72	73	74
70	71	72	73	74	75
71	72	73	74	75	76
72	73	74	75	76	77
73	74	75	76	77	78
74	75	76	77	78	79
75	76	77	78	79	80
76	77	78	79	80	81
77	78	79	80	81	82
78	79	80	81	82	83
79	80	81	82	83	84
80	81	82	83	84	85
81	82	83	84	85	86
82	83	84	85	86	87
83	84	85	86	87	88
84	85	86	87	88	89
85	86	87	88	89	90

Category	Section A										Section B		Section C	
	Sub-Category 1	Sub-Category 2	Sub-Category 3	Sub-Category 4	Sub-Category 5	Sub-Category 6	Sub-Category 7	Sub-Category 8	Sub-Category 9	Sub-Category 10	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4
Item 1	Value 1.1	Value 1.2	Value 1.3	Value 1.4	Value 1.5	Value 1.6	Value 1.7	Value 1.8	Value 1.9	Value 1.10	Value 1.11	Value 1.12	Value 1.13	Value 1.14
Item 2	Value 2.1	Value 2.2	Value 2.3	Value 2.4	Value 2.5	Value 2.6	Value 2.7	Value 2.8	Value 2.9	Value 2.10	Value 2.11	Value 2.12	Value 2.13	Value 2.14
Item 3	Value 3.1	Value 3.2	Value 3.3	Value 3.4	Value 3.5	Value 3.6	Value 3.7	Value 3.8	Value 3.9	Value 3.10	Value 3.11	Value 3.12	Value 3.13	Value 3.14
Item 4	Value 4.1	Value 4.2	Value 4.3	Value 4.4	Value 4.5	Value 4.6	Value 4.7	Value 4.8	Value 4.9	Value 4.10	Value 4.11	Value 4.12	Value 4.13	Value 4.14
Item 5	Value 5.1	Value 5.2	Value 5.3	Value 5.4	Value 5.5	Value 5.6	Value 5.7	Value 5.8	Value 5.9	Value 5.10	Value 5.11	Value 5.12	Value 5.13	Value 5.14
Item 6	Value 6.1	Value 6.2	Value 6.3	Value 6.4	Value 6.5	Value 6.6	Value 6.7	Value 6.8	Value 6.9	Value 6.10	Value 6.11	Value 6.12	Value 6.13	Value 6.14
Item 7	Value 7.1	Value 7.2	Value 7.3	Value 7.4	Value 7.5	Value 7.6	Value 7.7	Value 7.8	Value 7.9	Value 7.10	Value 7.11	Value 7.12	Value 7.13	Value 7.14
Item 8	Value 8.1	Value 8.2	Value 8.3	Value 8.4	Value 8.5	Value 8.6	Value 8.7	Value 8.8	Value 8.9	Value 8.10	Value 8.11	Value 8.12	Value 8.13	Value 8.14
Item 9	Value 9.1	Value 9.2	Value 9.3	Value 9.4	Value 9.5	Value 9.6	Value 9.7	Value 9.8	Value 9.9	Value 9.10	Value 9.11	Value 9.12	Value 9.13	Value 9.14
Item 10	Value 10.1	Value 10.2	Value 10.3	Value 10.4	Value 10.5	Value 10.6	Value 10.7	Value 10.8	Value 10.9	Value 10.10	Value 10.11	Value 10.12	Value 10.13	Value 10.14

6.3.Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na dokonaniu porównania wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach ekonomicznych dotyczących tego samego problemu i – w przypadku wystąpienia różnic – wyjaśnieniach ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis metodyki procesu selekcji badań) przedstawiono w aneksie (rozdz. A.3.1).

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 8 analiz ekonomicznych: Shi 2022 [42], Chen 2024 [43], Liu 2024_b [44], Liu 2024_c [45], Yang 2024 [46], Hao 2022 [47], TLI_Tislelizumab 2024 [48], Priedane 2024 [49]. Wszystkie odnalezione analizy zostały przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku i otrzymujących II linię leczenia. Wszystkie porównania przeprowadzono w formie analizy kosztów -użyteczności. W 6 z 8 odnalezionych analizach ekonomicznych komparator dla TIS stanowiła CTH.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki raportowane w odnalezionych publikacjach z wynikami niniejszej analizy przy uwzględnieniu horyzontu czasowego i stóp dyskontowych zgodnych ze zidentyfikowanymi publikacjami (Tabela 84).

Tabela 84.
Porównanie wyników QALY w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy

Analiza	TIS	CTH (DOC/PAC/IRI) ^a	TIS vs CTH
Niniejsza analiza	■	■	■
Horyzont: 10 lat, stopa dyskontowa: 5%			
Niniejsza analiza	■	■	■

Analiza	TIS	CTH (DOC/PAC/IRI) ^a	TIS vs CTH
Shi 2022 [42]	0,78	0,51	0,26
Liu 2024_b [44]	1,10	0,69	0,41
Liu 2024_c [45]	0,77	0,55	0,22
Yang 2024 [46] ^a	0,971	x	x
Hao 2022 [47] ^d	0,78	0,51	0,27
Horyzont: dożywotni (brak szczegółów), stopa dyskontowa: 5%			
Niniejsza analiza	■	■	■
Chen 2024 [43] ^b	0,87	x	x
Horyzont: dożywotni (38 lat ^c), stopa dyskontowa: 3,5%			
Niniejsza analiza	■	■	■
Priedane 2024 [49]	1,02	x	x
Horyzont: 30 miesięcy, stopa dyskontowa: b.d.			
Niniejsza analiza ^d	■	■	■
TLI_Tislelizumab 2024 [48]	1,01	0,77	0,25

a) efekty zdrowotne dla wszystkich komparatorów w ramach CTH są jednakowe

b) komparator spoza listy uwzględnionej w niniejszej analizie

c) horyzont czasowy wyznaczony na podstawie początkowego wieku pacjentów (61,8 lat)

d) wyniki wygenerowane przy stopie dyskontowej dla efektów zdrowotnych równej 3,50% oraz horyzoncie czasowym analizy równym 2,5 lat

Wyniki niniejszej analizy odbiegają od wyników przedstawionych w większości odnalezionych publikacji. W przypadku dwóch analiz (Liu 2024_b [44] oraz TLI_Tislelizumab 2024 [48]) wyniki niniejszej analizy są zbieżne z wartościami w odnalezionych badaniach. Wyniki niniejszej analizy i wyniki analizy Liu 2024_b są zbieżne zarówno w przypadku danych osobno dla porównywanych interwencji oraz w odniesieniu do wyników inkrementalnych, natomiast wyniki niniejszej analizy i analizy TLI_Tislelizumab 2024 są spójne w zakresie wyników inkrementalnych. Inna struktura modelu (model Markowa vs model PSM), inne dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia oraz odmienny sposób modelowania krzywych przeżycia to zmienne wpływające na różnice w wynikach modelu.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych. W wyniku przeszukania systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej [2] nie odnaleziono badań, których wyniki mogłyby zostać porównanie z wynikami niniejszej analizy.

8. Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

Przeprowadzona [REDACTED] wykazała, że terapia TIS generuje wyższe koszty niż terapia NIV, a różnica w całkowitych kosztach pomiędzy terapią TIS oraz NIV wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia TIS przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż IRI. Mimo wyższych kosztów TIS w porównaniu z IRI, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka wartość współczynnika ICUR dla tego porównania wynosi [REDACTED], czyli jest poniżej aktualnego progu opłacalności w Polsce. Wyniki wskazują zatem na opłacalność interwencji ocenianej w porównaniu z IRI. W porównaniu z DOC oraz PAC zastosowanie terapii TIS wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Tevimbra®. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii tislelizumabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania.

9. Ograniczenia

- Do oceny opłacalności TIS wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Każdy model stanowi uproszczenie rzeczywistości, a jego rzetelność zależy w głównej mierze od danych, na podstawie których został zbudowany. Wszelkie ograniczenia modelu są jednocześnie ograniczeniami niniejszej analizy.
- Charakterystykę pacjentów determinującą głównie koszty leków (powierzchnia ciała) zaczerpnięto z badania RATIONALE-302. Charakterystyka polskich pacjentów z populacji docelowej w omawianym zakresie może się różnić od wartości przyjętych w analizie, stąd odpowiednie wartości poddano analizie wrażliwości.
- Modelowanie długoterminowych efektów zdrowotnych i kosztów dla TIS i CTH przeprowadzono w oparciu o krzywe parametryczne dopasowane do danych surowych badania RATIONALE-302. Krzywe OS, PFS i ToT były dostępne w ograniczonym horyzoncie czasowym badań klinicznych. Z tego względu niezbędna była ekstrapolacja danych na dłuższy horyzont. Przeprowadzono testowanie przyjętych założeń.
- Dane kosztowe uwzględnione w obliczeniach określono w oparciu o aktualne taryfikatory NFZ. Zmiany w odpowiednich dokumentach wpłyną na zmiany wyników przeprowadzonych obliczeń.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności tislelizumabu (Tevimbra®) w monoterapii w II linii leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej, preferowaną metodą postępowania u pacjentów z wnioskowanej populacji jest immunoterapia oparta o przeciwciała anti-PD1. Obecnie w Polsce refundacji podlega jedno przeciwciała anti-PD1 – niwolumab stosowany w monoterapii w ramach programu lekowego B.58 „Leczenie chorych na raka przełyku, połączenia żołądkowo-przełykowego i żołądka” [1]. W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do leczenia niwolumabem w ramach programu B.58 leczeniem z wyboru pozostaje chemioterapia [1]. Z uwagi na to, że tislelizumab oraz niwolumab posiadają analogiczne wskazanie, a także cechują się podobnym profilem działania, można przyjąć, że brak możliwości zastosowania niwolumabu w większości przypadków odnosił się będzie również do tislelizumabu [1]. Z tego względu, za analizą problemu decyzyjnego przyjęto, że w ramach niniejszej analizy komparatorem głównym będzie NIV stosowany w monoterapii, natomiast CTH stanowi komparator dodatkowy.

Dane odpowiednie do zasilenia modelu w zakresie skuteczności terapii TIS oraz CTH zaczerpnięto z badania RATIONALE-302 w oparciu o dane odnośnie skuteczności tych terapii zamieszczone w modelu oryginalnym. Dane dotyczące bezpieczeństwa porównywanych terapii przyjęto zgodnie z analizą kliniczną [2]. W scenariuszu podstawowym analizy dla DOC, PAC oraz IRI zastosowano łączne krzywe OS i PFS, pośrednio zakładając taką samą skuteczność dla wszystkich trzech leków w oparciu o połączone dane dla tych terapii (określanymi łącznie jako CTH). Podejście to maksymalizuje wielkość próby dla CTH poprzez wykorzystanie wszystkich danych z ramienia komparatora w badaniu RATIONALE-302 i pozwala odzwierciedlić główny cel badania klinicznego, tj. porównanie TIS z CTH. Dodatkowo rozwiązanie to jest zgodne z podejściem przyjętym dla bazowych użyteczności stanów zdrowia, w którym wartości dla leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii określono łącznie jako użyteczności dla CTH. Również wyniki w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej prezentowane są łącznie dla wszystkich terapii uwzględnionych w ramieniu komparatora w badaniu klinicznym RATIONALE-302 [2].

Czas trwania leczenia z zastosowaniem DOC, PAC oraz IRI określono niezależnie dla każdej z opcji leczenia. Zdecydowano się na osobne modelowanie ToT, ponieważ różnice w schematach dawkowania oraz profilach tolerancji mogą znacząco wpływać na długość terapii, co bezpośrednio przekłada się na koszty leczenia. Takie podejście lepiej odzwierciedla specyfikę każdej z terapii, pozwalając na bardziej precyzyjne oszacowanie kosztów w analizie ekonomicznej.

W obliczeniach dane dla TIS i CTH uwzględniono w oparciu o dane dla punktu odcięcia z grudnia 2022 roku (dalej określanym jako DCO 2022). Autorzy modelu globalnego, w ramach przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi dokonali walidacji założeń przyjętych w modelu oryginalnym. Przeprowadzona walidacja dotyczyła wcześniejszej wersji modelu opartego na danych dla punktu odcięcia z grudnia 2020 roku (dalej określanym jako DCO 2020). Po uwzględnieniu danych z 2022 roku nie przeprowadzono nowej walidacji klinicznej; jedynie porównano nowe dane z wcześniej zweryfikowanymi wynikami z 2020 roku, co potwierdziło ich zgodność. Mając na uwadze powyższe brak odrębnej walidacji dla danych z 2022 roku nie ma wpływu na wiarygodność przeprowadzonych obliczeń, a przyjęte założenia w zakresie skuteczności porównywanych terapii należy uznać za zgodne z opiniami ekspertów klinicznych.

W modelu oryginalnym w scenariuszu podstawowym uwzględniono różne wartości użyteczności dla stanu PFS i PD w zależności od stosowanego leczenia otrzymane na podstawie badania RATIONALE-302. Wykorzystanie użyteczności stanów zdrowia w oparciu o dane z badania klinicznego pozwala na przypisanie użyteczności oraz skuteczności z tej samej populacji, z której zaczerpnięto dane na temat skuteczności. Podejście polegające na rozróżnieniu wartości użyteczności w zależności od zastosowanego leczenia zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych w ramach konsultacji przeprowadzonych przez autorów modelu oryginalnego (konsultacje przeprowadzone w październiku 2021 r. oraz w kwietniu 2022 r.).

Przeprowadzona analiza [REDAKTOWANE] wykazała, że terapia TIS generuje wyższe koszty niż terapia NIV. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że terapia TIS przyczynia się do uzyskania wyższych efektów zdrowotnych i jest terapią droższą niż IRI. Mimo wyższych kosztów TIS w porównaniu z IRI, w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka wartość współczynnika ICUR dla tego porównania znajduje się poniżej aktualnego progu opłacalności w Polsce. Wyniki wskazują zatem na opłacalność interwencji ocenianej w porównaniu z IRI. W porównaniu z DOC oraz PAC zastosowanie terapii TIS wiąże się z dodatkowymi kosztami i efektami zdrowotnymi, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość przewyższa obowiązujący w Polsce próg opłacalności.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom płatnika publicznego Podmiot Odpowiedzialny proponuje zawarcie umowy dzielenia ryzyka, która ma na celu istotne zmniejszenie wydatków publicznych ponoszonych w związku z terapią preparatem Tevimbra®. Należy zauważyć, że pozytywna decyzja o refundacji terapii tislelizumabem we wnioskowanym wskazaniu zwiększy liczbę dostępnych opcji terapeutycznych, dając pacjentom szansę poprawy rokowania.

11. Bibliografia

1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
2. [REDACTED]. Analiza kliniczna. Tislelizumab (Tevimbra®) w leczeniu nieoperacyjnego, miejscowo-zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny.
3. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). AOTMiT Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
5. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
6. Badanie ankietowe dotyczące pacjentów z płaskonabłonkowym nowotworem przełyku – populacja chorych oraz praktyka kliniczna w Polsce – grudzień 2024 r.
7. (2024) Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022. Dostęp: <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-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html>.
8. [REDACTED]
9. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html> (26.2.2025).
10. GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2024 r. (stan w dniu 30.06). Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2024-r-stan-w-dniu-30-06,6,37.html>.
11. GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r,6,7.html> (26.2.2025).
12. (2024) Trwanie życia w 2023 r. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>.
13. Shen L, Kato K, Kim S-B, Ajani JA, Zhao K, He Z, Yu X, Shu Y, Luo Q, Wang J, Chen Z, Niu Z, Zhang L, Yi T, Sun J-M, i in. (2022) Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *JCO* 40(26):3065–3076.
14. [REDACTED]
15. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *PharmacoEconomics* 37(9):1165–1176.
16. NICE 2021. Single Technology Appraisal. Nivolumab for previously treated unresectable advanced oesophageal cancer [ID1249]. Committee Papers. [TA707]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta707/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9139170349>.
17. Nivolumab for previously treated unresectable advanced oesophageal cancer. Public committee slides. [NICE TA707]. NICE 2021.
18. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. NICE Decision Support Unit. Estimating EQ-5D by age and sex for the UK.
19. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*.
20. Charakterystyka produktu leczniczego - Tevimbra (tislelizumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_pl.pdf.
21. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin C-Y, Chin K, Kadowaki S, Ahn M-J, Hamamoto Y, Doki Y, Yen C-C, Kubota Y, Kim S-B, Hsu C-H, Holtved E, i in. (2019) Nivolumab versus chemotherapy in patients with

- advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 20(11):1506–1517.
22. (2019) Correction to Lancet Oncol 2019; 20: 1602–14. *The Lancet Oncology* 20(11):e613.
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>.
24. Sprostowanie do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/sprostowanie-do-obwieszczenia-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r>.
25. Dawkowanie FOLFIRI - Irinotecan and Modified de Gramont Fluorouracil (colorectal). Dostęp: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/09/FOLFIRI1.pdf>.
26. 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 programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2095/Zarzadzenie-175_2023_DGL.
27. 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 chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43101/Zarzadzenie-10_2024_DGL.
28. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
29. Komunikat DGL z dnia 27.01.2025 r. dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2024 r. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8723.html>.
30. 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 programy lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43479/Zarzadzenie-9_2025_DGL.
31. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>.
32. Zarządzenie nr 119/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43426/Zarzadzenie-119_2024_DGL.
33. Jassem J, Kowalczyk A, Biesiada A, Duchnowska R, Dziadziuszko R, Mastalerz-Migas A, Kawecki A, Krzakowski M, Potemski P, Rutkowski P, Wysocki P. (2022) Post-treatment follow-up in common solid malignancies: expert panel recommendations. *Nowotwory. Journal of Oncology* 72(6):384–407.
34. 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. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ.
35. Zarządzenie Nr 120/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43431/Zarzadzenie-120_2024_DSOZ.
36. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
37. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ.
38. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2025/\(31.10.2023\)](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/2025/(31.10.2023)).
39. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/>.
40. Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 142/2023/DSOZ z dnia 2 października 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: [https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz\(27.11.2023\)](https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz(27.11.2023)).
41. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i

- hospicyjna. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadenia-prezesa/zarzadenia-prezesa-nfz/zarzadenie-nr-542024dsoz,7775.html>.
42. Shi F, He Z, Su H, Wang L, Han S. (2022) Economic evaluation of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China. *Front Pharmacol* 13:961347.
 43. Chen P, Fu C, Shen L, Fei Z, Luo M, Chen Y, Li H. (2024) Cost-effectiveness analysis of tislelizumab vs. camrelizumab for the treatment of second-line locally advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Health Serv Res* 24(1):676.
 44. Liu S, Zhao L, Shi F, Kuai L, Liu R, Tang J. (2024) Cost-effectiveness analysis of PD-1 inhibitors as second-line therapy for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma in China: an economic evaluation based on network meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 46(3):675–683.
 45. Liu S, Dou L, Li S. (2024) Immune checkpoint inhibitors versus chemotherapy as second-line therapy for advanced oesophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Therap Adv Gastroenterol* 17:17562848241233134.
 46. Yang X, Zheng X, Hu S, Huang J, Zhang M, Huang P, Wang J. (2024) Immune checkpoint inhibitors as the second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a cost-effectiveness analysis based on network meta-analysis. *BMC Cancer* 24(1):654.
 47. Hao S, Han S. (Poster: EE409) COST EFFECTIVENESS OF TISLELIZUMAB VERSUS CHEMOTHERAPY AS SECOND-LINE TREATMENT FOR ADVANCED OR METASTATIC ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN CHINA.
 48. Tevimbra (tislelizumab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC) po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny - Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego na rok 2024 Nr: WS.425.17.2023 Data ukończenia: 23.02.2024 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2024/WS%20425%2017%202023%20TLI%20Tevimbra%20BIP_REOPTR.pdf.
 49. Priedane E, Griffiths M, Smith-Tilley J, Davies C, Ferrusi, I, Prieto Patron A, Wang K, Mardiguian S. (2024) Poster number EE570: Economic Evaluation of Tislelizumab for the Treatment of Second-Line Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Lifetime Partition Survival Model - Presented at the Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR) European Congress; November 17–20, 2024; Barcelona, Spain. Dostęp: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/bgne-25704-1-ispor-eu-2024-2l-escc-cem-poster-cg12-upload141099-pdf.pdf?sfvrsn=8d8296b3_0.
 50. (2024) PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (15.7.2023).
 51. (2024) Cochrane Library. Dostęp: 2024-07-15.
 52. (2024) AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/> (15.7.2024).
 53. (2024) NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/> (15.7.2024).
 54. (2024) ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search> (15.7.2024).
 55. (2024) PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product> (15.7.2024).
 56. (2025) CDA-AMC - Canada's Drug Agency. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/> (18.3.2025).

12. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Metodyka analizy dla przeprowadzonych porównań - zestawienie	12
Tabela 2.	Rozkład terapii uwzględnionych w ramach komparatora dla porównania TIS vs IRI – analiza podstawowa	17
Tabela 3.	Rozkład terapii uwzględnionych w ramach komparatora dla porównania TIS vs IRI – scenariusze analizy	17
Tabela 4.	Długość horyzontu czasowego uwzględnionego w analizie wrażliwości (scenariusz H)	18
Tabela 5.	Charakterystyka początkowa pacjentów – badanie RATIONALE-302	23
Tabela 6.	Średni wzrost populacji Polski – dane GUS 2009	24
Tabela 7.	Rozkład mężczyzn i kobiet w poszczególnych kategoriach wiekowych według indeksu masy ciała (BMI) – dane GUS 2019	24
Tabela 8.	Średni wzrost i masa ciała mężczyzn oraz kobiet w Polsce – obliczenia własne na podstawie danych GUS	25
Tabela 9.	Charakterystyki początkowe populacji docelowej – scenariusz BCh	26
Tabela 10.	Roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej (2023)	26
Tabela 11.	Statystyki ekstrapolacji OS dla TIS i CTH – AIC, BIC	30
Tabela 12.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej OS	32
Tabela 13.	Statystyki ekstrapolacji PFS dla TIS i CTH – AIC, BIC	32
Tabela 14.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej PFS	34
Tabela 15.	Statystyki ekstrapolacji ToT dla TIS i CTH – AIC, BIC	34
Tabela 16.	Podsumowanie scenariuszy rozważanych w analizie dla krzywej ToT	38
Tabela 17.	Wartości HR dla OS i PFS przyjęte dla porównania z NIV	38
Tabela 18.	Wartości HR dla ToT przyjęte dla porównania z NIV	38
Tabela 19.	Wartość HR w odniesieniu do ToT dla porównania TIS vs NIV – scenariusze analizy	39
Tabela 20.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu	39
Tabela 21.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania RATIONALE-302 przeliczone na wartości EQ-5D-3L	41
Tabela 22.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania RATIONALE-302 – EQ-5D-5L, normy polskie	41
Tabela 23.	Wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania ATTRACTION-3, EQ-5D-3L	42
Tabela 24.	Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w niniejszej analizie	43
Tabela 25.	Polskie normy użyteczności EQ-5D na podstawie Golicki 2021	44
Tabela 26.	Dostosowanie użyteczności do wieku – scenariusze analizy	44
Tabela 27.	Dawkowanie TIS uwzględnione w analizie	45
Tabela 28.	Dawkowanie NIV uwzględnione w analizie	46
Tabela 29.	Dawkowanie leków wchodzących w skład CTH uwzględnione w analizie	47
Tabela 30.	Względna intensywność dawki dla schematów uwzględnionych w analizie	47
Tabela 31.	Dostosowanie dotyczące pominięcia dawki leku uwzględnione w analizie	48
Tabela 32.	Współczynniki RDI oraz MD – scenariusze analizy	48
Tabela 33.	Udziały opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnej linii leczenia	49
Tabela 34.	Udziały opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnej linii leczenia – dane uwzględnione w obliczeniach	49
Tabela 35.	Rozkład postępowania stosowanego w ramach BSC po progresji choroby – [REDACTED]	50
Tabela 36.	Rozkład terapii stosowanych w ramach BSC – scenariusze analizy	51
Tabela 37.	Koszt preparatu Tevimbra®	51
Tabela 38.	Koszty jednostkowe komparatorów na podst. dostępnych źródeł danych	52
Tabela 39.	Podsumowanie kosztów komparatorów - analiza podstawowa	53
Tabela 40.	Koszt podania immunoterapii – program lekowy	53
Tabela 41.	Koszt podania leku – chemioterapia	54

Tabela 42.	Koszty podania	54
Tabela 43.	Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym w PL B.58	55
Tabela 44.	Koszt monitorowania chemioterapii	55
Tabela 45.	Wycena wizyty monitorującej u pacjentów bez progresji i bez aktywnego leczenia	56
Tabela 46.	Koszt monitorowania bez progresji i bez aktywnego leczenia	56
Tabela 47.	Koszt monitorowania pacjenta bez progresji, bez leczenia – scenariusze analizy	56
Tabela 48.	Koszt monitorowania po progresji choroby	57
Tabela 49.	Czas trwania aktywnego leczenia w ramach kolejnej linii terapii	58
Tabela 50.	Koszty całkowite leków/schematów stosowanych w kolejnej linii leczenia	58
Tabela 51.	Liczba dni, w których naliczane są koszty leczenia żywieniowego pobytu w hospicjum domowym (w tym leczenie bólu)	59
Tabela 52.	Koszty radioterapii	59
Tabela 53.	Koszt radioterapii uwzględniony w analizie	59
Tabela 54.	Waga punktowa produktu rozliczeniowego – leczenie żywieniowe	60
Tabela 55.	Całkowity koszt leczenia żywieniowego uwzględniony w obliczeniach – analiza podstawowa	60
Tabela 56.	Całkowity koszt pobytu w hospicjum domowym (w tym koszt leczenia bólu) – analiza podstawowa	60
Tabela 57.	Koszt leczenia zapalenia płuc	61
Tabela 58.	Średni koszt BSC uwzględniony w analizie – analiza podstawowa	61
Tabela 59.	Całkowity koszt kolejnej linii leczenia – analiza podstawowa	61
Tabela 60.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym	63
Tabela 61.	Koszt leczenia biegunki i zaburzeń połykania	63
Tabela 62.	Koszt leczenia hiponatremii i hipokaliemii	64
Tabela 63.	Koszt leczenia zapalenia płuc	64
Tabela 64.	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	64
Tabela 65.	Wycena punktu dla świadczeń z zakresu opieki paliatywnej	65
Tabela 66.	Koszt opieki terminalnej uwzględniony w analizie	66
		67
		67
		68
		69
		69
		70
		72
		73
		75
		77
		79
		81
Tabela	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	83
		86
		87

		88
		90
Tabela 84.	Porównanie wyników QALY w zidentyfikowanych analizach ekonomicznych z wynikami niniejszej analizy	93
Tabela 85.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	107
		109
		109
		110
		111
		111
		112
		114
		115
		117
		119
		121
		122
		123
		124
		125
Tabela 101.	Zestawienie krzywych uwzględnionych w scenariuszu ROW	129
Tabela 102.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji	130
Tabela 103.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed	130
Tabela 104.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	130
Tabela 105.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC, CDA-AMC)	130
Tabela 106.	Kryteria włączenia i wykluczenia dowodów naukowych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku	133
Tabela 107.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE	133
Tabela 108.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane	133
Tabela 109.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	136

SPIS WYKRESÓW

		30
		31
		33
		33
		35

		35
		36
		36
		71
		72
		73
		74
		75
		76
		77
		78
		79
		80
		81
		82
		112
		113
		114
		114
		115
		116
		117
		118
		119
		120
		121
		122

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Struktura modelu	15
Rysunek 2. Schemat procesu selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych zgodnie z PRISMA	132
Rysunek 3. Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia	135

13. Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 85.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
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.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposoby finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 2.13, rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.3.1
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
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;	Rozdz. 4
4. 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;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 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 (...)	Rozdz. 4
§ 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.	Rozdz. 4
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 4

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. A.1
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. 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 2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) 3. 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.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.3.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 3, rozdz. 6.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 3, rozdz. 6.1
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 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.	Rozdz. A.3
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

Aneks A.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Category	Region A			Region B			Region C			Region D			Region E	
	Sub-Region A1	Sub-Region A2	Sub-Region A3	Sub-Region B1	Sub-Region B2	Sub-Region B3	Sub-Region C1	Sub-Region C2	Sub-Region C3	Sub-Region D1	Sub-Region D2	Sub-Region D3	Sub-Region E1	Sub-Region E2
Category 1	Value 1.1	Value 1.2	Value 1.3	Value 1.4	Value 1.5	Value 1.6	Value 1.7	Value 1.8	Value 1.9	Value 1.10	Value 1.11	Value 1.12	Value 1.13	Value 1.14
Category 2	Value 2.1	Value 2.2	Value 2.3	Value 2.4	Value 2.5	Value 2.6	Value 2.7	Value 2.8	Value 2.9	Value 2.10	Value 2.11	Value 2.12	Value 2.13	Value 2.14
Category 3	Value 3.1	Value 3.2	Value 3.3	Value 3.4	Value 3.5	Value 3.6	Value 3.7	Value 3.8	Value 3.9	Value 3.10	Value 3.11	Value 3.12	Value 3.13	Value 3.14
Category 4	Value 4.1	Value 4.2	Value 4.3	Value 4.4	Value 4.5	Value 4.6	Value 4.7	Value 4.8	Value 4.9	Value 4.10	Value 4.11	Value 4.12	Value 4.13	Value 4.14
Category 5	Value 5.1	Value 5.2	Value 5.3	Value 5.4	Value 5.5	Value 5.6	Value 5.7	Value 5.8	Value 5.9	Value 5.10	Value 5.11	Value 5.12	Value 5.13	Value 5.14
Category 6	Value 6.1	Value 6.2	Value 6.3	Value 6.4	Value 6.5	Value 6.6	Value 6.7	Value 6.8	Value 6.9	Value 6.10	Value 6.11	Value 6.12	Value 6.13	Value 6.14
Category 7	Value 7.1	Value 7.2	Value 7.3	Value 7.4	Value 7.5	Value 7.6	Value 7.7	Value 7.8	Value 7.9	Value 7.10	Value 7.11	Value 7.12	Value 7.13	Value 7.14
Category 8	Value 8.1	Value 8.2	Value 8.3	Value 8.4	Value 8.5	Value 8.6	Value 8.7	Value 8.8	Value 8.9	Value 8.10	Value 8.11	Value 8.12	Value 8.13	Value 8.14
Category 9	Value 9.1	Value 9.2	Value 9.3	Value 9.4	Value 9.5	Value 9.6	Value 9.7	Value 9.8	Value 9.9	Value 9.10	Value 9.11	Value 9.12	Value 9.13	Value 9.14
Category 10	Value 10.1	Value 10.2	Value 10.3	Value 10.4	Value 10.5	Value 10.6	Value 10.7	Value 10.8	Value 10.9	Value 10.10	Value 10.11	Value 10.12	Value 10.13	Value 10.14
Category 11	Value 11.1	Value 11.2	Value 11.3	Value 11.4	Value 11.5	Value 11.6	Value 11.7	Value 11.8	Value 11.9	Value 11.10	Value 11.11	Value 11.12	Value 11.13	Value 11.14
Category 12	Value 12.1	Value 12.2	Value 12.3	Value 12.4	Value 12.5	Value 12.6	Value 12.7	Value 12.8	Value 12.9	Value 12.10	Value 12.11	Value 12.12	Value 12.13	Value 12.14
Category 13	Value 13.1	Value 13.2	Value 13.3	Value 13.4	Value 13.5	Value 13.6	Value 13.7	Value 13.8	Value 13.9	Value 13.10	Value 13.11	Value 13.12	Value 13.13	Value 13.14
Category 14	Value 14.1	Value 14.2	Value 14.3	Value 14.4	Value 14.5	Value 14.6	Value 14.7	Value 14.8	Value 14.9	Value 14.10	Value 14.11	Value 14.12	Value 14.13	Value 14.14
Category 15	Value 15.1	Value 15.2	Value 15.3	Value 15.4	Value 15.5	Value 15.6	Value 15.7	Value 15.8	Value 15.9	Value 15.10	Value 15.11	Value 15.12	Value 15.13	Value 15.14

[illegible]

zdecydowano się na wspólne modelowania czasu trwania leczenia dla wszystkich terapii uwzględnionych w ramach CTH (ze względu na bardzo małe liczby pacjentów z pacjentów z Europy i Ameryki Północnej stosujących DOC, PAC lub IRI osobne modelowanie ToT dla każdej z wymienionych terapii nie było możliwe [14]). W modelu takie samo modelowanie czasu trwania leczenia dla DOC, PAC oraz IRI uwzględniono poprzez wprowadzenie tych samych danych odnośnie ToT dla każdej z uwzględnionych terapii [14]. Krzywe uwzględnione w scenariuszu ROW zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 101).

Tabela 101.
Zestawienie krzywych uwzględnionych w scenariuszu ROW

Schemat leczenia	OS	PFS	ToT
TIS	Rozkład log-logistyczny	Rozkład uogólniony gamma	Rozkład log-logistyczny
DOC / PAC / IRI	Rozkład uogólniony gamma	Model sklepany typu hazard z 2 węzłami	Rozkład Weibulla

Pozostałe parametry uwzględnione w obliczeniach pozostają bez zmian względem scenariusza podstawowego niniejszej analizy.

A.3. Strategie wyszukiwania

A.3.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [50],
- Cochrane [51],
- AOTMiT [52],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [53],
- ISPOR (MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed) [54],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [55],
- CDA-AMC (Canada's Drug Agency) [56].

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 102). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed i Cochrane (Tabela 103, Tabela 104).

Tabela 102.

Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analizy ekonomiczne; • Interwencja – tislelizumab; • Populacja dorosłych pacjentów z ESCC w II linii leczenia; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.	• Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż tislelizumab; • Jednostka chorobowa inna niż ESCC w II linii leczenia; • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych; • Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia.

Tabela 103.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	"tislelizumab"[Supplementary Concept]	198
#2	tislelizu* OR tislelizumab	505
#3	Tevimbra OR Tizveni	2
#4	BGB-A317 OR BGBA317 OR "BGB A317"	509
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	509
#6	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 925 885
#7	#5 AND #6	46
Data przeszukania: 17 marca 2025 r.		

Tabela 104.

Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	"tislelizumab"	351
#2	tislelizu* OR tislelizumab	352
#3	Tevimbra OR Tizveni	0
#4	BGB-A317 OR BGBA317 OR "BGB A317"	59
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	367
#6	cost-effectiveness OR cost-utility OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	131 890
#7	#5 AND #6	15
Data przeszukania: 17 marca 2025 r.		

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach informacji medycznej wraz z liczbą odnalezionych pozycji i liczbą włączonych pozycji do analizy pełnych tekstów przedstawiono poniżej (Tabela 105).

Tabela 105.

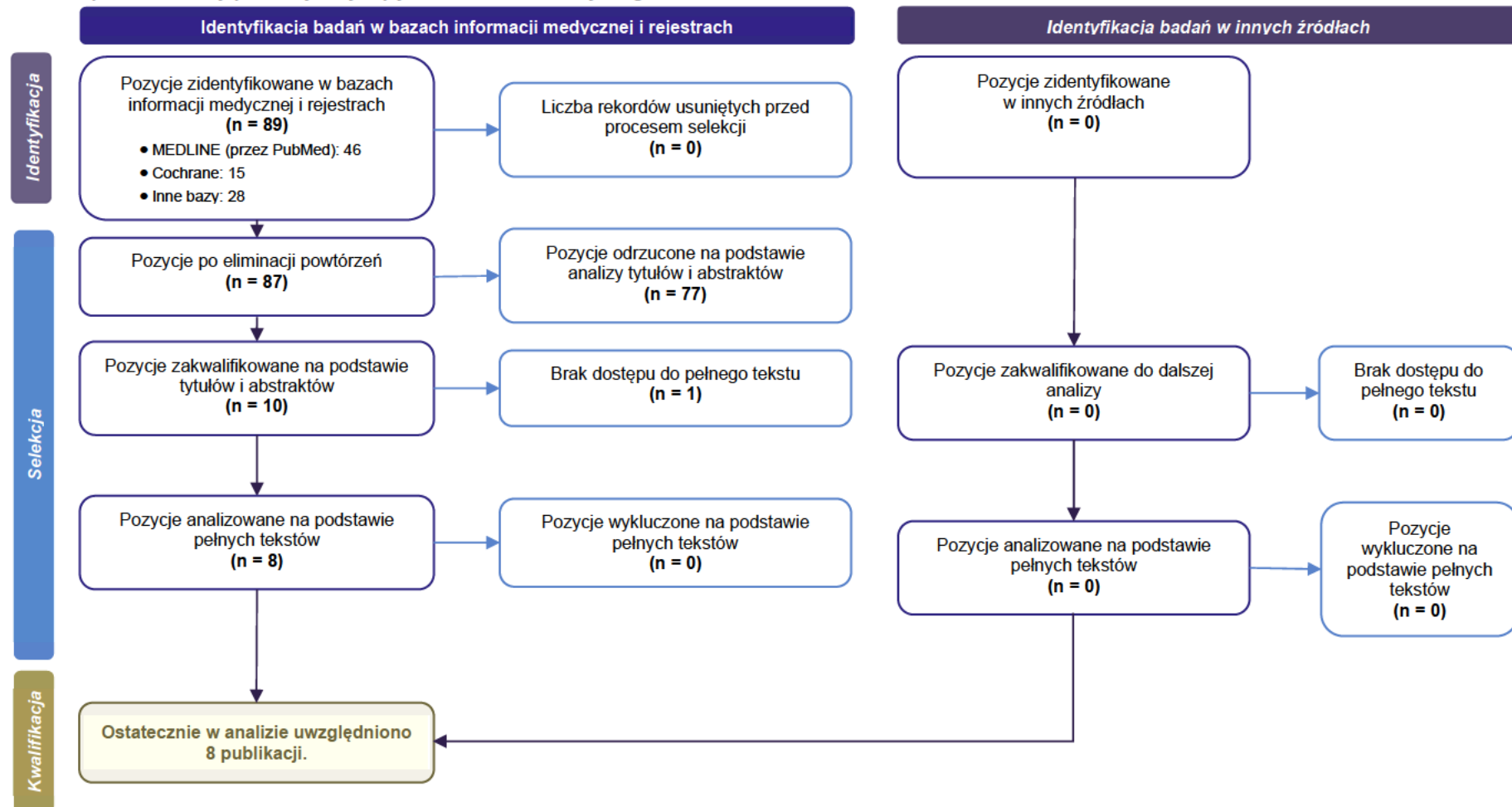
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, NICE, ISPOR, PBAC, CDA-AMC)

Baza danych	Słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Tevimbra	1	1

Baza danych	Słowo klucz	Liczba rekordów	
		Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
	Tizveni	0	0
	Tislelizumab	1	1
NICE	Tevimbra	0	0
	Tizveni	0	0
	Tislelizumab	10	0
ISPOR	Tevimbra	0	0
	Tizveni	0	0
	Tislelizumab	18	2
PBAC	Tevimbra	0	0
	Tizveni	0	0
	Tislelizumab	0	0
CDA-AMC	Tevimbra	0	0
	Tizveni	0	0
	Tislelizumab	3	0
Łącznie (niepowtarzające się)		28	3
Data przeszukania: 18 marca 2025 r.			

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 89 pozycji: 46 pozycji zostało odnalezionych w bazie PubMed, 15 pozycji w bazie Cochrane, zaś 28 pozycji w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Spośród 8 pełnych testów do dalszej analizy zakwalifikowano 8 publikacji. Na poniższym diagramie przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat procesu selekcji publikacji dotyczących analiz ekonomicznych zgodnie z PRISMA



a) Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 18 marca 2025 r.

A.3.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym nowotworem przełyku przeprowadzono przeszukanie w bazie MEDLINE (przez PubMed) oraz Cochrane [50, 51]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 106, Tabela 107, Tabela 108).

Tabela 106.

Kryteria włączenia i wykluczenia dowodów naukowych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Populacja dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku; • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metodą loterii; • Badania zawierające przeglądy systematyczne; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię	• Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku; • Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

Tabela 107.

Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	Esophageal Squamous Cell Carcinoma [Mesh]	7 511
#2	(Esophageal OR Oesophageal) AND (Squamous OR Cancer OR Carcinoma* OR Neoplasm* OR Malignant* OR Tumor*)	98 841
#3	ESCC OR OSCC	22 326
#4	#1 OR #2 OR #3	110 702
#5	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	182 787
#6	#4 AND #5	1 009
Data przeszukania: 17 marca 2025 r.		

Tabela 108.

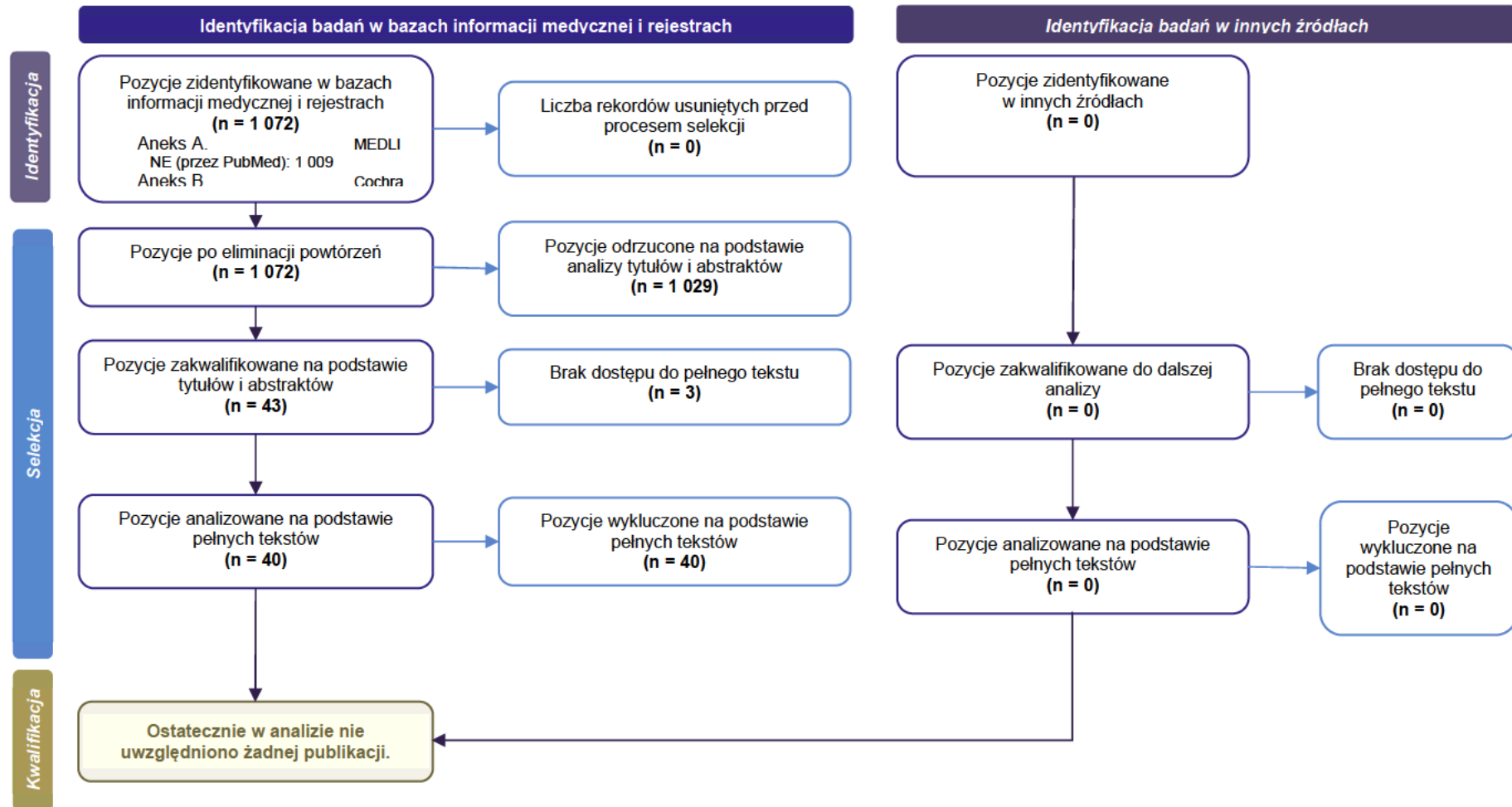
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#1	MeSH descriptor: [Esophageal Neoplasms] explode all trees	2 648
#2	(esophageal OR oesophageal) AND (squamous OR 'cancer' OR cancer OR carcinoma* OR neoplasm* OR malignant* OR tumor*)	7 350
#3	ESCC OR OSCC	736
#4	#1 OR #2 OR #3	7 271
#5	EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR SF36 OR SF 36 OR SF6 OR SF 6 OR HUI OR TTO OR "time-trade off" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR QOL OR QLY OR "health utility" OR "health utilities" OR cost-utility	71 806
#6	#4 AND #5	490

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	Liczba wyników
#7	Filter: Cochrane Reviews	63
Data przeszukania: 17 marca 2025 r.		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 1 072 doniesień naukowych (1 009 w bazie MEDLINE oraz 63 w bazie Cochrane). W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 996 publikacji. Spośród 43 pełnych testów do dalszej analizy nie zakwalifikowano żadnej publikacji. Schemat analizowanych publikacji zaprezentowano poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia



a) Ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 17 marca 2025 r.

A.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 109.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Shi 2022 [42]	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku otrzymujący II linię leczenia	TIS vs. CTH	PSM, CUA	10 lat, 3 tygodnie	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	QALY TIS: 0,78 CTH: 0,51 Δ QALY = 0,26	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Chen 2024 [43]	Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku otrzymujący II linię leczenia	TIS vs. CAM	PSM, CUA	Dożywotni, 3 tygodnie	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	QALY TIS: 0,87 CAM: 0,63 Δ QALY = 0,25 LY TIS: 1,38 CAM: 1,05 Δ LY = 0,32	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Liu 2024_b [44]	Pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku otrzymujący II linię leczenia	TIS, CAM, NIV, PEM, CTH	PSM, CUA	10 lat, 1 miesiąc	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	QALY TIS: 1,10 CAM: 1,16 NIV: 1,06 PEM: 0,89 CTH: 0,69 LY TIS: 1,71 CAM: 1,65 NIV: 1,63 PEM: 1,39 CTH: 1,08	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Liu 2024_c [45]	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku otrzymujący II linię leczenia	TIS, SIN, CAM, NIV, PEM, CTH	PSM, CUA	10 lat, 3 tygodnie	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	QALY TIS: 0,7678 SIN: 0,6574 CAM: 0,8173 NIV: 0,8151 PEM: 0,6811 CTH: 0,5504	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Yang 2024 [46]	Pacjenci z zaawansowanym płaskonabłonkowym rakiem przełyku otrzymujący II linię leczenia	TIS, SIN, CAM, NIV, PEM	Model Markova, CUA	10 lat, 3 tygodnie	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	QALY TIS: 0,971 SIN: 0,953 CAM: 0,987 NIV: 0,861 PEM: 0,867	5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
Hao 2022 [47]	Dorośli pacjenci z zaawansowanym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku otrzymujący II linię leczenia	TIS vs. CTH	PSM, CUA	b.d.	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	QALY TIS: 0,78 CTH: 0,51	b.d.
TLI_Tislelizumab 2024 [48]	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnej platyny otrzymujący II linię leczenia	TIS vs. CTH	PSM, CUA	30 miesięcy, dożywotni, b.d.	Polska, b.d.	<u>Horyzont 30 miesięcy</u> LY TIS: 1,01 CTH: 0,77 Δ LY = 0,25 <u>Horyzont dożywotni</u> LY TIS: 0,88 CTH: 0,81 Δ LY = 0,18	b.d.
Priedane 2024 [49]	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym, lub rozsiałym płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnej platyny (II linia leczenia)	TIS vs. NIV	PSM, CUA	Dożywotni, 1 tydzień	Wielka Brytania, perspektywa płatnika publicznego	LY TIS: 1,34 NIV: 1,14 Δ LY = 0,20 QALY TIS: 1,02 NIV: 0,86 Δ QALY = 0,16	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych