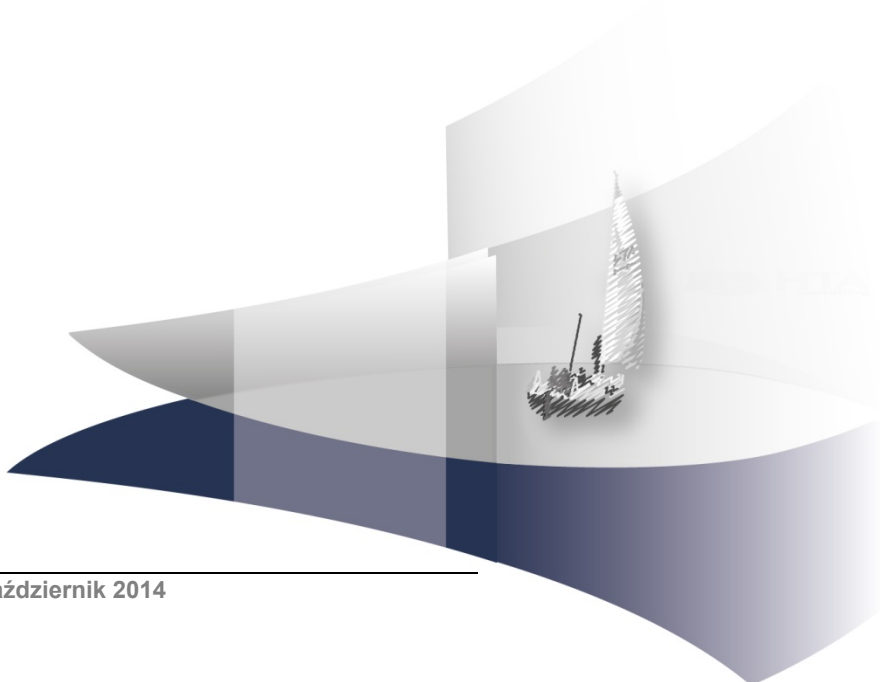


ANALIZA KLINICZNA

HEXYL AMINOLEWULINIANU (HEXVIX) W ZABIEGU PRZECZEWKOWEJ ELEKTRORESEKCJI GUZA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 24 październik 2014 roku

Niniejsza analiza kliniczna stanowi aktualizację analizy klinicznej opracowanej w listopadzie 2012 roku.

Autorzy obecnego opracowania:

Kierownik projektu: [REDACTED]

[REDACTED]

koordynowanie prac, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, charakterystyka badań klinicznych, ekstrakcja i obliczenia, formułowanie treści analizy klinicznej, wnioski końcowe, ograniczenia i dyskusja

[REDACTED]

kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, charakterystyka badań klinicznych, poszerzona analiza bezpieczeństwa, opis opracowań wtórnych

Autorami oryginalnego opracowania byli:

[REDACTED]

koordynowanie prac, kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, ekstrakcja i obliczenia, formułowanie treści analizy klinicznej, wnioski końcowe, ograniczenia i dyskusja

[REDACTED]

kwalifikowanie badań do analizy klinicznej, ekstrakcja i obliczenia, formułowanie treści analizy klinicznej, charakterystyka badań klinicznych, poszerzona analiza kliniczna

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [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:

Ipsen Poland Sp. z o.o.

Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

[REDACTED]

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	11
1. WSTĘP.....	14
1.1. Cel analizy klinicznej.....	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	14
2. PROBLEM ZDROWOTNY.....	16
2.1. Definicja.....	16
2.2. Epidemiologia.....	16
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka.....	20
2.4. Patomorfologia.....	22
2.5. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego.....	24
2.6. Objawy kliniczne.....	26
2.7. Diagnostyka i rozpoznanie.....	26
2.7.1. Badania wstępne.....	27
2.7.2. Cystoskopia w świetle białym.....	27
2.7.3. Badania uzupełniające.....	28
2.7.4. Inne metody wykorzystywane w diagnostyce RPM.....	29
2.8. Leczenie i obserwacja pacjenta.....	29
2.8.1. Aktualne standardy postępowania terapeutycznego.....	29
2.8.2. Obserwacja pacjentów po leczeniu.....	31
2.9. Rokowanie i czynniki prognostyczne.....	32
3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW.....	37
3.1. Zabieg TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem metody fotodynamicznej.....	37
3.2. Charakterystyka produktu leczniczego – hexylu aminolewulinianu (Hexvix).....	40
3.3. Zabieg w świetle białym.....	41
4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ.....	42
4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	42
4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	42
4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy.....	42
4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	44
4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	44

4.3.1.	Strategia wyszukiwania.....	45
4.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	45
4.3.3.	Selekcja badań klinicznych	46
4.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	46
4.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	47
4.5.	Analiza statystyczna wyników	48
4.6.	Analiza heterogeniczności badań klinicznych.....	49
4.7.	Ocena siły dowodów naukowych	49
5.	WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH.....	50
5.1.	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej	50
5.2.	Charakterystyka badań klinicznych.....	52
5.2.1.	Charakterystyka badań randomizowanych	52
5.2.2.	Charakterystyka badań jednoramiennych	56
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI OGÓLNEJ	60
6.1.	Wyniki skuteczności klinicznej w krótkim okresie obserwacji	60
6.1.1.	Nawrót choroby	60
6.1.2.	Progresja choroby.....	61
6.1.3.	Guzy (zmiany) szczątkowe	62
6.1.4.	Jakość życia.....	63
6.1.5.	Zgony	63
6.2.	Wyniki skuteczności klinicznej w dłuższym horyzoncie czasowym	63
6.3.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	65
6.3.1.	Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT.....	65
6.3.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych.....	66
6.4.	Wyniki trafności diagnostycznej (RCT i nRCT).....	67
6.4.1.	Czułość, swoistość oraz parametry powiązane.....	67
6.4.2.	Dodatkowe zmiany nowotworowe zidentyfikowane w trakcie zabiegów z wykorzystaniem PDD	69
6.4.3.	Wyniki fałszywie pozytywne	69
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI DOCELOWEJ	71
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	73
8.1.	Alerty bezpieczeństwa	73
8.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego	74
8.3.	Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie danych postmarketingowych.....	74

8.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczącej wielokrotnego stosowania hexylu aminolewulinianu.....	75
8.5. Wyniki szczegółowej analizy ryzyka zgonu.....	75
9. OPRACOWANIA WTÓRNE.....	78
10. WNIOSKI KOŃCOWE.....	84
10.1. Populacja ogólna.....	84
10.2. Populacja docelowa.....	86
11. OGRANICZENIA.....	88
12. Dyskusja.....	89
13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU.....	95
14. Bibliografia.....	96
15. SPIS TABEL.....	109
16. SPIS WYKRESÓW.....	111
17. SPIS RYSUNKÓW.....	112
18. ANEKS.....	113
18.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej.....	113
18.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej.....	119
18.2.1. Badania randomizowane.....	119
18.2.2. Badania jednoramienne.....	131
18.2.3. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań jednoramiennych.....	154
18.3. Dodatkowe wyniki analizy klinicznej.....	156
18.3.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w podgrupach.....	156
18.3.2. Szczegółowe wyniki analizy trafności diagnostycznej.....	157
18.3.3. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa.....	168
18.3.4. Wyniki metaanaliz dla porównania TURBT-PDD z TURBT-WLD w zakresie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa.....	178
18.4. Definicje punktów końcowych.....	184
18.5. Badania wykluczone z analizy.....	187
18.6. Badania w toku.....	192
18.7. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych.....	194
18.8. Formularze dla ekstrahowanych danych.....	195

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Działanie niepożądane (<i>Adverse event</i>)
AJCC	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (<i>American Joint Committee on Cancer</i>)
ALA	Kwas 5-aminolewulinowy (<i>Aminolevulinic Acid</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (<i>Alkaline phosphatase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AUA	Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne (<i>American Urological Association</i>)
BAUS	Brytyjskie Towarzystwo Chirurgii Urologicznej (<i>British Association of Urological Surgeon</i>)
BCG	Szczepionka do immunoterapii (<i>łac. Bacillus Calmette-Guerin</i>)
bd	Brak danych
Bp	Bezpieczeństwo
BUG	Brytyjskie Towarzystwo Uro-onkologiczne (<i>British Uro-oncology Group</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence interval</i>)
CIS	Zmiana nowotworowa, określana jako rak w miejscu powstania; w klasyfikacji TNM odpowiada zmianom nowotworowym Tis (<i>łac. carcinoma in situ</i>)
CT	Tomografia komputerowa (<i>Computed tomography</i>)

CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
CUA	Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne (<i>Canadian Urological Association</i>)
CUETO	Hiszpańska Grupa Onkologii Urologicznej (<i>hiszp. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico</i>)
EAU	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (<i>European Association of Urology</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EORTC	Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FN	Wynik testu fałszywie negatywny (<i>False negative</i>)
FP	Wyniki testu fałszywie pozytywny (<i>False positive</i>)
G / GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
GMP	Dobra praktyka wytwarzania (<i>Good Manufacturing Practice</i>)
HAL	Hexyl aminolewulinianu (<i>Hexaminolevulinate HCl</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ISUP	Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej (<i>International Society of Urological Pathology</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention To Treat Analysis</i>)
JUA	Japońskie Towarzystwo Urologiczne (<i>Japanese Urological Association</i>)

LR+, LR-	Iloraz prawdopodobieństw wyników dodatnich/ujemnych (<i>Likelihood ratio</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NBI	Endoskopia wąskopasmowa (<i>Narrow band imaging</i>)
NCCN	Narodowe Towarzystwo Onkologiczne (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR) (<i>Number Needed To Treat</i>)
NPV	Wartość predykcyjna ujemna (<i>Negative Predictive Value</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
NUF	Skandynawskie Towarzystwo Urologiczne (<i>Scandinavian Association of Urology</i>)
OR	Iloraz szansy (<i>Odds ratio</i>)

PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PDD	Procedura fotodynamiczna (<i>Photodynamic diagnostics</i>)
PPV	Wartość predykcyjna dodatnia (<i>Positive Predictive Value</i>)
PpIX	Protoporfiryna IX
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
PUNLMP	Brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwości (<i>Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
QUADAS	Skala do oceny jakości badań diagnostycznych (<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>)
RACGP	Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych (<i>Royal Australian College of General Practitioners</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RPM	Rak pęcherza moczowego
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTG	Radiologiczne badanie obrazowe
SAE	Ciężkie działanie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
Sk	Skuteczność
TD	Trafność diagnostyczna
TGA	Australijska Agencja ds. Produktów Leczniczych (<i>Therapeutic Goods Administration</i>)
TN	Wynik testu prawdziwie negatywny (<i>True negative</i>)
TP	Wynik testu prawdziwie pozytywny (<i>True positive</i>)

- TURBT** Przezcewkowa elektrorekcja guza pęcherza moczowego
(*Transurethral resection of bladder tumor*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- USANZ** Towarzystwo Urologiczne Australii i Nowej Zelandii
(*Urological Society of Australia and New Zealand*)
- USG** Badanie ultrasonograficzne
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)
- WLD** Diagnostyka w świetle białym
(*White light diagnosis*)

STRESZCZENIE

Cele

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej, trafności diagnostycznej oraz bezpieczeństwa procedury fotodynamicznej (PDD) z użyciem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix, HAL) w terapii uzupełniającej zabieg TURBT względem TURBT w świetle białym (WLD) w populacji docelowej, którą zgodnie z brzmieniem projektu programu lekowego będą stanowili kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T≤1) mięśniówki, wielogniskowym (≥3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
 - o wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub *high-grade* wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN.
 - o wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna ≥3 cm).

Metodyka

Porównanie zostało dokonane na podstawie badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (Medline, EMBASE, Cochrane Library i in.). Skuteczność kliniczną procedury fotodynamicznej względem WLD oceniano w oparciu o badania randomizowane (RCT) raportujące dane na temat nawrotów choroby, obecności guza szczątkowego oraz progresji do faz naciekających mięśniówkę pęcherza. Trafność diagnostyczną analizowano na podstawie badań RCT oraz dodatkowo w oparciu o wyniki badań nierandomizowanych, w których zarówno PDD, jak i WLD oceniano w tej samej grupie pacjentów. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana w sposób niezależny przez dwóch analityków.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4 419 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 217 pozycji. Kryteria włączenia spełniało 30 badań opisanych w 71 publikacjach, w tym 9 badań RCT, w których dokonano oceny trafności diagnostycznej, skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa, a także 21 badań jednoramiennych, ukierunkowanych na ocenę trafności diagnostycznej oraz bezpieczeństwa.

We wszystkich pracach populację docelową stanowili pacjenci z rozpoznaniem i/lub podejrzeniem RPM nienaciekającego mięśniówki pęcherza. W ramach PDD podawano pojedynczą dawkę HAL dopęcherzowo przed zabiegiem cystoskopii/TURBT. Wiarygodność odnalezionych badań RCT wg skali Jadad wahała się od niskiej (1/5 pkt.) do średniej (3/5 pkt.), co w dużej mierze wynika z braku podwójnego zaślepienia, niemożliwego do zastosowania przy tego typu interwencji. W części badań nie podano informacji na temat metody randomizacji, ukrycia kodu alokacji, a także utraty z badania. Okres obserwacji wahał się od

4 tygodni do 54 miesięcy. Wiarygodność badań jednoramiennych oceniono na 7 do 12 pkt. w skali QUADAS (max. 14 pkt). We wszystkich badaniach testem referencyjnym była ocena histopatologiczna materiału tkankowego, pobranego w trakcie WLD lub PDD. Do najczęstszych ograniczeń zidentyfikowanych badań należały: brak lub niejasny opis utraty pacjentów z badania, niejasny opis dotyczący niezależnej interpretacji wyników testu referencyjnego od wyników testu badanego oraz brak niezależności testu referencyjnego od testu badanego.

Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że TURBT-PDD w porównaniu z TRUBT-WLD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby. Różnice uwidoczniły się już po 3 mies. (**RR = 0,74 [0,61; 0,91]**) i utrzymywały się również po 12 mies. (**RR = 0,70 [0,55; 0,89]**) oraz po 2 i 3 latach (**RR = 0,68 [0,50;0,91]; RR = 0,76 [0,62; 0,94]**). W najdłuższym 54-miesięcznym horyzoncie czasowym mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby w grupie TURBT-PDD była istotnie statystycznie większa niż w ramieniu TURBT-WLD (16,4 vs 9,6 mies.; $p = 0,04$). Ponadto TURBT-PDD w porównaniu z TURBT-WLD w sposób znamieny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia guzów szczątkowych u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (**11% vs 31%; $p < 0,001$**), a także w populacji o wysokim stopniu złośliwości nowotworu (**17% vs 37%; $p = 0,018$**). Odsetek zgonów po 12 miesiącach był wyższy w grupie TURBT-PDD niż w ramieniu TRUBT-WLD (**3% vs 1%; RR = 2,51 [1,04; 6,09], NNH = 59 [30; 694]**), niemniej żaden z analizowanych zgonów nie został uznany przez badaczy za związany z otrzymywanym leczeniem. Analiza ryzyka zgonu w dłuższym horyzoncie czasowym (≥ 3 lat) wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi metodami diagnostycznymi (**14% vs 16%; RR = 0,92 [0,62; 1,36]**).

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy TRUBT-PDD a TURBT-WLD pod względem ryzyka działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania, a także ciężkich działań niepożądanych. W grupie TURBT-PDD zaobserwowano jedynie wyższe ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (**RR = 25,35 [4,83; 132,98]**), w szczególności zaburzeń czynności nerek i dróg moczowych oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które w zdecydowanej większości miały charakter łagodny. Poszerzona analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie danych postmarketingowych wskazuje, że preparat Hexvix jest zasadniczo dobrze tolerowany przez pacjentów, zarówno przy jedno- jak i wielokrotnym podaniu - raportowano jedynie pojedyncze przypadki reakcji anafilaktoidalnych, których potencjalnego związku z zastosowaniem HAL nie da się wykluczyć (4 przypadki z ponad 200 tys. przeprowadzonych zabiegów z wykorzystaniem HAL).

Wyniki analizy trafności diagnostycznej

Wyniki analizowanych badań (*patient-level*) wykazały, że procedurę PDD w porównaniu z WLD cechuje wyższa czułość w odniesieniu do zmian nowotworowych ogółem (88% vs 67%), w tym także zmian CIS (86% vs 71%). Swistość detekcji zmian nowotworowych ogółem była porównywalna (69% vs 69%), natomiast zmian typu CIS wyższa w przypadku PDD (82% vs 72%). Wykazano ponadto, iż PDD w porównaniu z WLD pozwala zidentyfikować zmiany nowotworowe dodatkowo u 25% pacjentów, natomiast zmiany typu CIS dodatkowo u 35% chorych.

Wnioski końcowe

Procedura fotodynamiczna z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu cechuje się wyższą czułością niż standardowa cystoskopia w świetle białym, przy porównywalnej swistości w diagnostyce RPM, w tym również zmian typu CIS. Dzięki temu zastosowanie PDD podczas zabiegu TURBT/re-TURBT umożliwia nie tylko identyfikację większej ilości zmian nowotworowych, ale również pełniejszą resekcję nowotworu

i zastosowanie odpowiedniej terapii uzupełniającej, przez co istotnie statystycznie zmniejsza się ryzyko nawrotu nowotworu, a także ryzyko wystąpienia guzów szczątkowych.

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej, trafności diagnostycznej oraz bezpieczeństwa procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) uzupełniająca standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w populacji docelowej, którą zgodnie z brzmieniem projektu programu lekowego będą stanowili kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T \leq 1) mięśniówki, wieloogniskowym (\geq 3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
 - o wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub *high-grade* wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN.
 - o wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna \geq 3 cm).

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Analiza kliniczna przeprowadzona została zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory i punkty końcowe), zdefiniowanym na etapie analizy problemu decyzyjnego (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO

PICO	
Populacja	<p>Pacjenci w wieku \geq 18 roku życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T\leq1) błony mięśniowej wieloogniskowym (\geq3 ognisk) rakiem pęcherza moczowego (RPM), zakwalifikowani do zabiegu TURBT na podstawie diagnostycznej cystoskopii. • pacjenci zakwalifikowani do re-TURBT, u których: <ul style="list-style-type: none"> o wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub <i>high-grade</i> wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN. o wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wieloogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna \geq3 cm).
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Procedura fotodynamiczna (PDD) z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu (Hexvix) uzupełniająca standardowy zabieg TURBT/re-TURBT. <p><i>PDD z zastosowaniem preparatu Hexvix stosowana jest jako metoda wspomagająca i uzupełniająca zabiegi w świetle białym (WLD).</i></p>
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Standardowy zabieg TURBT/re-TURBT (w świetle białym)

PICO

Skuteczność kliniczna

- Nawroty choroby (częstość nawrotów, przeżycie wolne od nawrotu, czas do nawrotu),
- Progresja (przeżycie wolne od progresji),
- Obecność guzów resztkowych po TURBT,
- Jakość życia,
- Zgony.

Punkty końcowe**Bezpieczeństwo**

- Działania niepożądane ogółem,
- Ciężkie działania niepożądane,
- Szczegółowe działania niepożądane.

Trafność diagnostyczna

- Czulość,
- Swistość,
- PPV/NPV,
- LR(+)/LR(-),
- Dodatkowe zmiany nowotworowe/zmiany CIS,
- Wyniki fałszywie pozytywne.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Rak pęcherza moczowego (kod ICD-10: C67) jest nowotworem rozwijającym się najczęściej z komórek nabłonka przejściowego (*urotelium*), wyściełającego błonę śluzową pęcherza moczowego. [1, 2]

Organ ten ma charakterystyczną trójwarstwową budowę, ściśle związaną z pełnioną funkcją. W skład ściany pęcherza moczowego wchodzi:

- błona śluzowa pokryta nabłonkiem przejściowym (urotelialnym),
- błona mięśniowa, utworzona przez warstwę tkanki mięśniowej, która kurcząc się, wymusza opróżnienie pęcherza moczowego przez cewkę moczową,
- błona zewnętrzna tworzona przez warstwę tkanki tłuszczowej; oddzielająca pęcherz od innych pobliskich narządów. [1, 3, 4]

Rak pęcherza moczowego jest nowotworem złośliwym, który w naturalnym przebiegu nacieka kolejne warstwy tkanek pęcherza moczowego. [1, 3] Pod względem zaawansowania klinicznego wyróżnia się **nowotwory nienaciekające** mięśniówki pęcherza moczowego, czyli nowotwory głównie o charakterze zmian płaskich i ograniczonych do błony śluzowej (Ta-Tis) lub podśluzowej (T1) oraz **nowotwory naciekające** mięśniówkę pęcherza moczowego ($\geq T2$). Szczegółowy opis patomorfologii oraz zaawansowania klinicznego nowotworu zamieszczono w rozdziałach poniżej (Rozdz. 2.4 i Rozdz. 2.5).

2.2. Epidemiologia

Zachorowalność

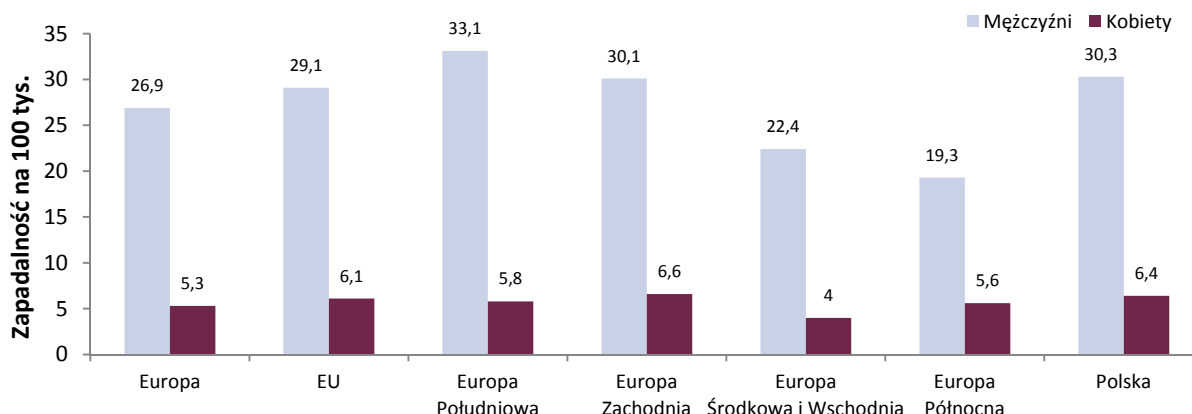
Rak pęcherza moczowego to najczęstszy nowotwór układu moczowego. W 2012 roku zajmował on 5. miejsce pod względem częstości rozpoznawanych nowotworów w Europie. [5] Na świecie rocznie odnotowuje się ponad 400 tys. nowych przypadków RPM, w 2012 roku liczba ta wynosiła 429 793. [6] W 2012 roku standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik zapadalności na RPM na świecie w przypadku mężczyzn wynosił 9 na 100 tys. a w przypadku kobiet 2,2 na 100 tys. [6] W tym samym roku w Europie najwyższa zapadalność została odnotowana w krajach Europy Południowej (33,1 na 100 tys. wśród mężczyzn i 5,8 na 100 tys. wśród kobiet) i w krajach Europy Zachodniej (30,1 na 100 tys. wśród mężczyzn i 6,6 na 100 tys. wśród kobiet), natomiast najniższą zapadalność obserwowano w krajach Europy Północnej (Wykres 1). Wyższe współczynniki zachorowalności na RPM w populacji męskiej (5-6 razy) niż w populacji żeńskiej prawdopodobnie

wynikają ze zróżnicowanej ekspozycji na czynniki środowiskowe (tytoń, substancje chemiczne), a także z różnic genetycznych, anatomicznych, hormonalnych i społecznych. [5, 7, 8] Większość RPM w momencie rozpoznania nie nacieka mięśniówki właściwej pęcherza moczowego (75–85% przypadków). Szacuje się natomiast, że ok. 15–25% przypadków rozpoznawanych jest w stadium bardziej zaawansowanym, naciekającym mięśniówkę pęcherza. [9–12]

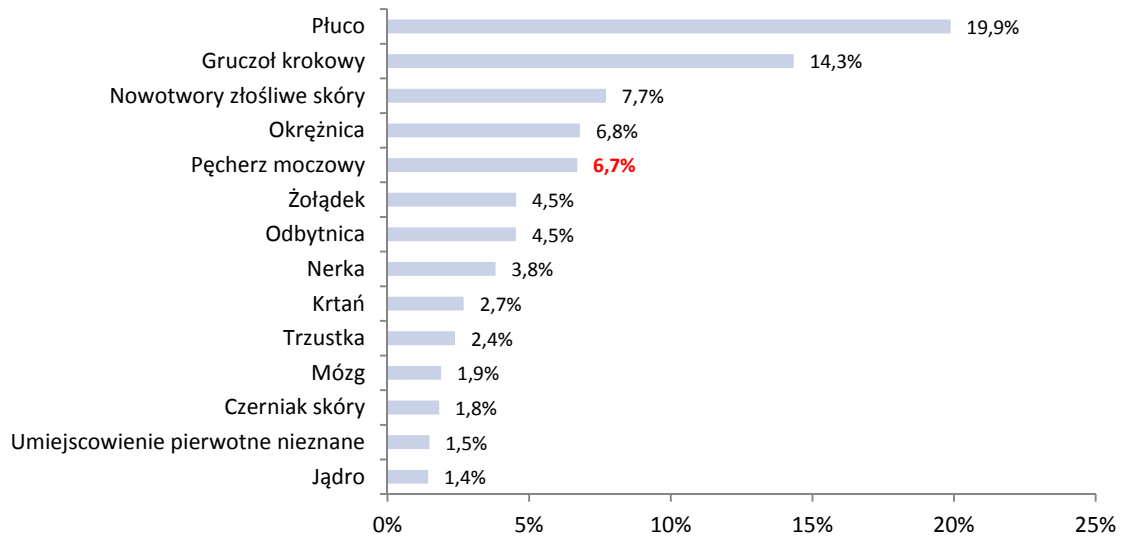
W celu odnalezienia danych dotyczących zachorowalności przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, rejestrów epidemiologicznych oraz sieci Internet. Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika zachorowalności na raka pęcherza moczowego w Polsce. Najnowsze informacje na temat zachorowalności na RPM w Polsce, pochodzące z 2012 roku, zostały opracowane na podstawie danych zebranych w Krajowym Rejestrze Nowotworów. Według tych oszacowań RPM zajmuje 5. miejsce wśród mężczyzn i 14. miejsce wśród kobiet pod względem częstości rozpoznawanych nowotworów (Wykres 2, Wykres 3). [13] W 2012 roku odnotowano łącznie 6589 nowych przypadków zachorowań na RPM, z czego ok. 78% w grupie mężczyzn (Wykres 4). **Standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik zapadalności na RPM w Polsce w tym okresie w przypadku mężczyzn wynosił 16,7 na 100 tys., a w przypadku kobiet 3,6 na 100 tys.** Największą liczbę zachorowań na RPM odnotowuje się powyżej 50 r.ż. zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, z wyraźnym szczytem w grupie wiekowej 60–64 lata. Liczba zachorowań w ciągu ostatnich lat wzrasta i prognozuje się, że tendencja ta utrzyma się na przestrzeni kilku następnych lat (Wykres 4). [6, 13–16] Jednocześnie dane na temat częstości rozpoznawania poszczególnych stadiów zaawansowania RPM w Polsce są ograniczone. Analiza retrospektywna Skrzypczyk 2012 wykazała, że w grupie 576 chorych na RPM u 77% pacjentów diagnozowano nowotwór nienaciekający mięśniówki, natomiast u pozostałych 23% nowotwór naciekający mięśniówkę. Wyniki tej pracy są porównywalne z danymi prezentowanymi w innych opracowaniach opisujących powyższe zagadnienie. [17]

Wykres 1.

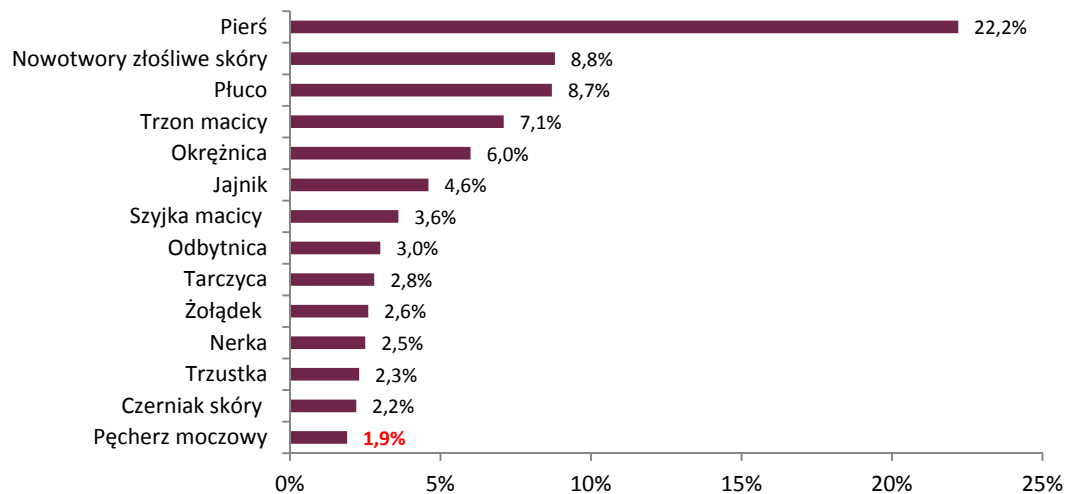
Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności (wg danych europejskich na 100 tys. osób) na RPM w Polsce w 2012 roku na tle danych z Europy z uwzględnieniem płci [5]



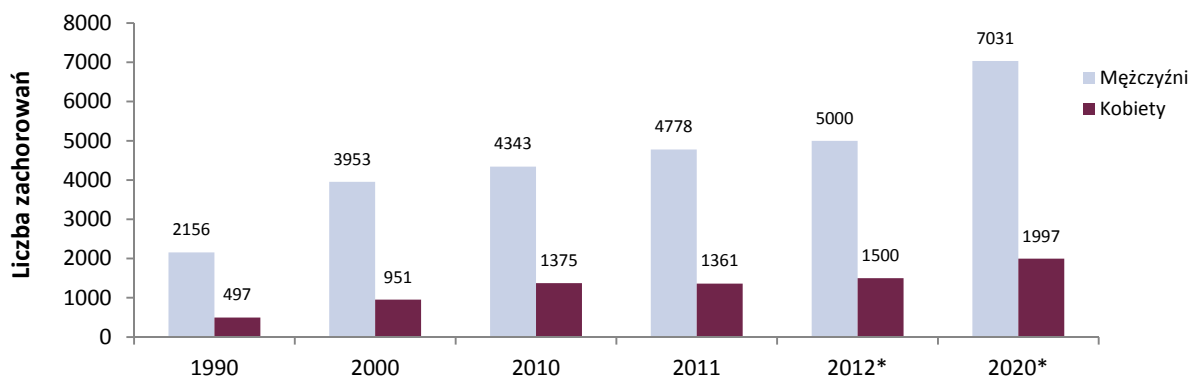
Wykres 2.
Struktura zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn w 2012 roku w Polsce [13]



Wykres 3.
Struktura zachorowań na nowotwory wśród kobiet w 2012 roku w Polsce [13]



Wykres 4.
Liczba zachorowań na RPM w Polsce w latach 1990–2011 wraz prognozą na rok 2012 i 2020 z uwzględnieniem płci [6, 14–16]



* - Prognozowana liczba zachorowań w 2012 roku na podstawie oszacowania ekspertów z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz prognozowana liczba zachorowań w 2020 roku na podstawie oszacowania ekspertów z GLOBOCAN.

Chorobowość

W celu odnalezienia danych dotyczących chorobowości przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, rejestrów epidemiologicznych oraz sieci Internet. Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika chorobowości raka pęcherza moczowego w Polsce.

Śmiertelność

Według danych GLOBOCAN w 2012 RPM był przyczyną około 165 tys. zgonów na całym świecie. [6] Standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik umieralności w grupie mężczyzn wynosi 3,2 na 100 tys. osób, a w grupie kobiet 2,2 na 100 tys. osób. W tym samym czasie w Europie odnotowano ponad 50 tys. zgonów, których przyczyną był RPM. Standaryzowane wiekiem (wg danych europejskich) współczynniki umieralności oszacowane dla regionu Unii Europejskiej (EU) wynosiły 8,4 na 100 tys. w grupie mężczyzn i 2,0 na 100 tys. w grupie kobiet. [5]

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej, rejestrów epidemiologicznych oraz sieci Internet. Nie odnaleziono opracowań umożliwiających precyzyjne oszacowanie aktualnego wskaźnika śmiertelności raka pęcherza moczowego w Polsce. Najnowsze informacje na temat śmiertelności z powodu RPM w Polsce pochodzą z 2012 roku i zostały opracowane na podstawie danych zebranych w Krajowym Rejestrze Nowotworów. [13] Według tych danych RPM był przyczyną 2550 zgonów wśród mężczyzn i 674 zgonów wśród kobiet (standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik umieralności wynosił odpowiednio 7,9/100 tys. i 1,4/100 tys.) [13]. Liczba zgonów z powodu RPM w ciągu ostatnich lat wzrasta i prognozuje się, że tendencja rosnąca utrzyma się na przestrzeni kilku następnych lat (Wykres 5). Obecnie Polska należy do krajów o najwyższym współczynniku umieralności w Europie, co powoduje, że 5-letnie przeżycie chorych mężczyzn wynosiło 61,4%, a kobiet 65,1% w latach 2003-2005. [8, 16] Prawdopodobną przyczyną

obserwowanej sytuacji może być względnie niski status socjoekonomiczny mieszkańców Polski w porównaniu z mieszkańcami innych krajów Europy, a także niewielki udział w terapii uzupełniających metod leczenia, zwłaszcza w przypadku nowotworów powierzchniowych. [18] Dodatkowo, jako potencjalną przyczynę tego stanu, wskazuje się również brak ścisłej współpracy lekarzy urologów i onkologów w odpowiednich obszarach podyktowanych względami medycznymi. [18] Wydaje się również, iż znaczącą rolę w pogorszeniu rokowania mogą mieć czynniki takie jak: zbyt długi czas upływający od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania choroby, ograniczenia standardowych metod diagnostycznych oraz brak całkowicie nieodpłatnego dostępu do nowoczesnych technologii diagnostycznych oraz leczniczych o wysokiej czułości.

Wykres 5.

Liczba zgonów na RPM w Polsce w latach 1990–2012 wraz z prognozą na rok 2020 z uwzględnieniem płci [6, 14, 15, 19]



* - Prognozowana liczba zachorowań w 2020 roku na podstawie oszacowania ekspertów z GLOBOCAN

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiologia raka pęcherza nie została jeszcze w pełni poznana, jednakże do chwili obecnej zidentyfikowano kilka czynników etiologicznych mających związek z rozwojem RPM. Wśród najczęściej wymienianych czynników znajdują się: ekspozycja na karcinogeny, w tym palenie tytoniu oraz narażenie na kontakt z niektórymi związkami chemicznymi w trakcie pracy zawodowej, przebyte choroby, przyjmowane leczenie, czynniki genetyczne oraz inne (Tabela 2).

Rak pęcherza moczowego jest jednym z nielicznych nowotworów, dla których obserwuje się wyraźną zależność wzrostu zachorowań od ekspozycji na czynniki środowiskowe. Prawdopodobną tego przyczyną jest fakt, że nabłonek urotelialny narażony jest na kontakt z substancjami karcinogennymi obecnymi w wydalonym w moczu. [20] Wśród substancji wykazujących działanie karcinogenne wyróżnia się głównie substancje zawarte w dymie tytoniowym, jak również związki chemiczne występujące w miejscu pracy. [1, 10, 20–23]

Palenie tytoniu

Oszacowano, że palacze mają 2–3 razy wyższe ryzyko rozwoju RPM niż osoby, które nigdy nie paliły. Zależność ta jest proporcjonalna do ilości wypalanych papierosów oraz długości okresu palenia. Zaprzestanie palenia tytoniu pozwala nieco obniżyć ryzyko rozwoju nowotworu, jednakże nadal pozostaje ono wyższe niż w przypadku osób, które nigdy nie paliły. [23] Dane dla Wielkiej Brytanii wskazują, że około 38% przypadków RPM u mężczyzn i około 33% u kobiet związanych jest z paleniem tytoniu, natomiast w USA odsetek ten dla obu płci jest szacowany na około 50%. [23, 24]

Ekspozycja na karcinogeny

Istotnym czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na karcinogeny przemysłowe i środowiskowe związane z miejscem pracy – np. chlorowane węglowodany alkaliczne, policykliczne aromatyczne węglowodory, aminy aromatyczne czy akroleinę. [1, 10, 21–23] Do grup ryzyka należą m.in. pracownicy przemysłu gumowego, drukarskiego, barwników, obróbki żelaza i aluminium oraz przetwórstwa gazu i smoły. [10, 21] Podwyższone ryzyko rozwoju RPM obserwowano także wśród malarzy i fryzjerów ze względu na obecność karcinogennych substancji chemicznych w farbach oraz środkach stosowanych do koloryzacji włosów. [25, 26] Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii około 40% RPM związana jest z wpływem czynników środowiskowych oraz stylem życia. [23]

Przebyte choroby i leczenie

Podwyższone ryzyko rozwoju RPM związane jest także z występowaniem niektórych schorzeń, takich jak: porażenie poprzeczne, kamica dróg moczowych, zakażenie HPV oraz przewlekłe stany zapalne pęcherza moczowego. [10, 22–24] Ponadto, jednym z czynników ryzyka jest zakażenie *Schistosoma hematobium*, przy czym dotyczy to głównie krajów Afryki i Środkowego Wschodu, ze względu na powszechne występowanie w tym rejonie tego pasożyta. Zakażenie to związane jest z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka płaskonabłonkowego. [1, 10, 23]

Wykazano także, że wpływ na rozwój RPM może mieć wcześniejsza terapia, zwłaszcza długotrwała chemioterapia, podczas której stosowano fenacetynę lub cyklofosfamid. Czynnikiem stymulującym rozwój nowotworu jest również radioterapia obszaru miednicy. [1, 10, 22, 23] U pacjentów poddanych takiej terapii zaobserwowano kilkukrotny wzrost ryzyka zachorowań na RPM. W przypadku mężczyzn leczonych z powodu raka prostaty ryzyko było wyższe dwukrotnie, a w przypadku kobiet leczonych z powodu raka szyjki macicy, aż sześciokrotnie. [23]

Czynniki genetyczne i inne

Podaje się, że istotną rolę w rozwoju RPM mogą odgrywać nabyte w ciągu życia mutacje dotyczące genów p53, Rb1 i FGFR. [1, 3] Wśród innych czynników ryzyka wyróżnia się także: płeć, wiek, rasę i pochodzenie etniczne oraz nawyki żywieniowe. [1, 10, 23, 27] [23]

Tabela 2.
Zestawienie czynników sprzyjających zachorowaniu na RPM [20–23]

Czynniki sprzyjające zachorowaniu na RPM	
Ekspozycja na karcinogeny	<ul style="list-style-type: none"> • Palenie tytoniu • Praca zawodowa związana z narażeniem na następujące substancje: <ul style="list-style-type: none"> ○ α- i β-naftylamina (robotnicy zakładów tekstylnych) ○ 4-aminobifenyl (farbiarze) ○ benzydyna (robotnicy przemysłu gumowego) ○ chlornafazyna (garbarze) ○ 4-chloro-0-toluidyna, 0-toluidyna (malarze) ○ 4,4'-metyleno-bis-(2-chloroanilina) (kierowcy ciężarówek) ○ metylenodianilina (operatorzy wiertarek) ○ barwniki azowe (pochodne benzydyny) ○ fenacetyna (pracownicy rafinerii)
Przebyte choroby i wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> • Przebyte choroby i infekcje <ul style="list-style-type: none"> ○ Porażenie poprzeczne ○ Obecność kamieni w drogach moczowych ○ Przewlekłe lub nawracające stany zapalne pęcherza moczowego ○ Zakażenie HPV ○ Zakażenie <i>Schistosoma hematobium</i> • Wcześniejsze leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stosowanie fenacetyny lub cyklofosfamidu ○ Radioterapia
Czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Mutacje genów p53, Rb1 i FGFR • Pokrewieństwo I-stopnia z osobą chorą
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Płeć męska • Wiek \geq 85 lat • Rasa biała • Wcześniej przebyta menopauza • Nawyki żywieniowe (spożywanie dużych ilości soi, kawy, sztucznych środków słodzących)

2.4. Patomorfologia

W obrazie histologicznym raka pęcherza moczowego wyróżnia się kilka typów (Tabela 3). Najczęstszym jego rodzajem jest rak nabłonka przejściowego (stwierdzany u >90% chorych), natomiast kolejne miejsca zajmują rak płaskonabłonkowy (1–7% chorych) oraz rak gruczolowy (do 1,2%). Rzadziej spotykane są nowotwory nabłonkowe o mieszanym utkaniu histologicznym. [10, 21]

Zestawienie typów histologicznych nowotworów złośliwych raka pęcherza, wraz z częstością ich występowania, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3).

Tabela 3.
Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego [10, 21]

Typ histologiczny	Częstość występowania wśród pacjentów z RPM
Rak przejściowokomórkowy	>90%
Rak płaskonabłonkowy	1–7% (Europa i USA); 75% (Egipt) ^a
Rak gruczolowy (gruczolakorak)	0,07–1,2%
Rak niezróżnicowany	1%
Rak mięsakowaty	1%

Typ histologiczny	Częstość występowania wśród pacjentów z RPM
Rak drobnokomórkowy	1%
Chłoniaki	<1%

a) Zwiększona częstość występowania raka płaskonabłonkowego w Egipcie związana jest najprawdopodobniej ze podwyższonym ryzykiem zakażenia pasożytem *Schistosoma hematobium*.

Podstawą do oceny stopnia złośliwości histologicznej (G, grade) w przypadku nowotworów urotelialnych jest klasyfikacja opracowana przez WHO (*World Health Organization*) we współpracy z ISUP (*International Society of Urological Pathology*) i opublikowana w 2004 roku. Został w niej zawarty szczegółowy opis histologiczny poszczególnych stopni złośliwości, których ocena opiera się na kryteriach architektonicznych i cytologicznych. Klasyfikacja WHO z 2004 roku wprowadza podział na nowotwory nieinwazyjne (nienaciekające podnabłonkowej tkanki łącznej) oraz nowotwory inwazyjne (naciekające tkankę podnabłonkową i szerzące się poza nią). W grupie nowotworów nieinwazyjnych wyróżniono zmiany płaskie oraz zmiany brodawkowate. Do zmian o charakterze płaskim zaliczane są hyperplazje, atypie, dysplazje urotelialne oraz *carcinoma in situ* (CIS). Według klasyfikacji WHO/ISUP 2004 *carcinoma in situ* definiowany jest jako niebrodawkowata, płaska zmiana nowotworowa, z komórkami wykazującymi cechy złośliwości. Ponadto morfologiczne rozpoznanie CIS wymaga obecności poważnych atypii cytologicznych (anaplazji jądrowych). Z kolei zmiany brodawkowate definiowane są jako zmiany egzofityczne zbudowane z delikatnych rdzeni włóknisto-naczyniowych wyścielonych normalnym urotelium, występujące w postaci pojedynczych guzów o średnicy <1,0 cm. [28] Opis stopni złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Stopnie złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych wg WHO 2004 [9]

Zmiany płaskie	Zmiany brodawkowate
Rozrost/hyperplazja (zmiana płaska bez atypii i tworzenia brodawek)	Brodawczak urotelialny (zmiana łagodna)
Atypia odczynowa (zmiana płaska z atypią)	Brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskim potencjale złośliwości ^a (PUNLMP)
Atypia o niejasnym znaczeniu	Brodawkowaty rak urotelialny o niskiej złośliwości (<i>low grade</i>)
Dysplazja urotelialna oraz <i>carcinoma in situ</i>	Brodawkowaty rak urotelialny o wysokiej złośliwości (<i>high grade</i>)

a) Definiowany jako rozrost brodawkowaty złożony z komórek urotelialnych bez cytologicznych cech nowotworu złośliwego. Nie jest on jednak zaliczany do nowotworów łagodnych, ze względu na skłonność do nawrotów.

Do czasu potwierdzenia wartości rokowniczej klasyfikacji opublikowanej w 2004 roku dopuszczone jest stosowanie starszej wersji tego systemu z 1973 roku. W systemie tym obok zmian brodawkowatych wyróżnione zostały nowotwory w stopniach złośliwości G1-G3:

- G1 – rak dobrze zróżnicowany,
- G2 – rak średnio zróżnicowany,
- G3 – rak słabo zróżnicowany. [9]

Stratyfikacja stopni złośliwości w opracowanych systemach nie jest równocenna. Podział stopni złośliwości wg obu systemów przedstawia rysunek poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.

Zestawienie podziału stopni złośliwości wg klasyfikacji WHO/ISUP z 2004 roku i klasyfikacji WHO z 1973 roku [9]

PUNLMP	Niska złośliwość		Wysoka złośliwość	WHO/ISUP 2004
G1	G2	G3		WHO 1973

Z klinicznego punktu widzenia wszystkie nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza należą do grupy nowotworów o wysokiej złośliwości (*high-grade*), czyli odpowiadają przypadkom raka G2 i G3 z klasyfikacji WHO z 1973 roku. Ocena stopnia złośliwości histopatologicznej nowotworów naciekających mięśniówkę nie dostarcza żadnych dodatkowych informacji rokowniczych. Wpływ na rokowanie oraz decyzje terapeutyczne w tej grupie pacjentów mogą mieć jedynie niektóre warianty morfologiczne oraz podtypy nowotworu. [9, 29]

2.5. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Kluczowym elementem przy podejmowaniu decyzji terapeutycznej jest ocena stopnia zaawansowania klinicznego RPM. Obecnie obowiązującym narzędziem służącym do oceny zaawansowania klinicznego jest klasyfikacja wg TNM z 2010 roku. W systemie tym uwzględniono 3 kryteria: charakterystykę guza (T), stan węzłów chłonnych (N) oraz obecność (lub brak) przerzutów odległych (M) (Tabela 5). [30] W poszczególnych kategoriach wyróżniono odpowiednie subkategorie, których wzajemna korelacja umożliwia zaklasyfikowanie guza do odpowiedniego stopnia zaawansowania klinicznego. [30]

Tabela 5.
Klasyfikacja TNM z 2010 roku [9, 21]

Kategoria	Charakterystyka
T – Guz pierwotny	
TX	Brak możliwości oceny guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowa ty
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka podnabłonkową tkankę łączną
T2	Guz nacieka mięśniówkę właściwą ściany pęcherza
T2a	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części powierzchniowej (wewnętrzna połowa grubości)

Kategoria	Charakterystyka
T2b	Guz nacieka mięśniówkę właściwą w części głębokiej (zewnątrzna połowa grubości)
T3	Guz nacieka tkanki około pęcherzowe
T3a	Mikroskopowo
T3b	Makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
T4	Guz nacieka ≥ 1 z okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne
T4a	Guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę
T4b	Guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzucha
N – Regionalne węzły chłonne	
NX	Brak możliwości oceny regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się obecności przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Pojedynczy przerzut do regionalnych węzłów chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N2	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (węzły podbrzusne, zasłonowe, biodrowe zewnętrzne lub przedkrzyżowe)
N3	Przerzuty w węzle chłonnym biodrowym wspólnym
M – Przerzuty odległe	
M0	Nie stwierdza się obecności przerzutów odległych
M1	Stwierdza się obecność przerzutów odległych

a) Termin „regionalne” obejmuje węzły chłonne zarówno pierwotne, jak i wtórne. Za odległe uważane są wszystkie węzły chłonne zlokalizowane powyżej rozwidlenia aorty.

System TNM wprowadza 6-stopniowy podział zaawansowania choroby, w którym wyróżniane są nowotwory nienaciekające mięśniówki ($T \leq 1$) oraz nowotwory naciekające mięśniówkę pęcherza ($T \geq 2$) (Tabela 6). Zmiany nowotworowe o stopniach zaawansowania Ta i T1, ze względu na sposób leczenia (TURBT), określane są jako nowotwory „powierzchniowe”. Do tej grupy zaliczane są także zmiany płaskie o wysokiej złośliwości (CIS). Klasyfikacja WHO/ISUP z 2004 roku wprowadziła inną klasyfikację nowotworów, bazującą na ocenie stopnia złośliwości, w której wyróżniono nowotwory nieinwazyjne ($T < 1$) oraz nowotwory inwazyjne ($T \geq 1$).

Szczególnym typem raka pęcherza moczowego są guzy typu Tis określane jako *carcinoma in situ*. *Carcinoma in situ* jest powierzchniowym (niebrodawkowatym) nieinwazyjnym rakiem o wysokiej złośliwości. Zmiany typu Tis są prawdopodobnie prekursorami raka naciekającego, a jego charakterystyka cytologiczna i histologiczna odpowiada nowotworowi złośliwemu. *Carcinoma in situ* występuje najczęściej w postaci zmian wielogniskowych, którym towarzyszy zajęcie górnych dróg moczowych oraz przewodów wyprowadzających stercza i cewki moczowej. [9] Ze względu na fakt, iż ogniska nowotworowe występujące w postaci zmian CIS są zwykle niezauważane i pomijane w trakcie standardowych procedur diagnostycznych (diagnostyka w świetle białym), szczególnie przydatnym narzędziem do obrazowania tego typu zmian jest metoda diagnostyka z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej.

Kliniczny podział zmian nowotworowych typu CIS wyróżnia 3 typy:

- **pierwotny:** izolowane zmiany CIS bez jednoczesnych zmian egzofitycznych,
- **wtórny:** zmiany CIS wykrywane w trakcie badań kontrolnych u pacjentów z wcześniej rozpoznany nowotworem urotelialnym,
- **jednoczesny:** zmiany CIS towarzyszą egzofitycznym guzom urotelialnym. [9]

Tabela 6.
Stopnie zaawansowania klinicznego RPM według TNM z 2010 roku [9, 21]

Stopień zaawansowania	T	N	M
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a-b	N0	M0
III	T3a-b	N0	M0
	T4a		
IV	T4b	N0	M0
	Każde T	N1–3	M0
	Każde T	Każde N	M1

2.6. Objawy kliniczne

Do najczęstszych objawów raka pęcherza należy krwimocz, często o charakterze masywnym i przerywanym, również z obecnością skrzepów, które mogą wywoływać silny ból w okolicy lędźwiowej i spojenia łonowego, spowodowany zablokowaniem dróg moczowych. [1, 10] Krwimocz może mieć również postać krwinkomoczu wykrytego w badaniu laboratoryjnym. [21] Objawami choroby, szczególnie w przypadku raka naciekającego mięśniówkę, są częstomocz i bolesne parcie na mocz oraz – niekiedy – czasowe zatrzymanie moczu. W zaawansowanym stadium choroby wyczuwalny staje się guz w okolicy nadłonowej, pojawiają się także bóle okolic miednicy i pachwin oraz obrzęki kończyn. [9, 10, 21] W przypadku raka naciekającego ujście moczowodu może pojawić się wodonercze. [1] Zdarza się, że pierwszymi objawami nowotworu są bóle kości wywołane przez zlokalizowane w ich obrębie przerzuty. [10]

2.7. Diagnostyka i rozpoznanie

Podstawę rozpoznania RPM stanowi wynik badania cystoskopowego oraz wynik oceny patomorfologicznej pobranego materiału tkankowego. Ostateczne rozpoznanie RPM powinno uwzględniać wywiad oraz serię badań przedmiotowych i podmiotowych. [9, 21]

2.7.1. Badania wstępne

Diagnostykę RPM u pacjenta ze stwierdzonym krwimoczem należy rozpocząć od wykonania **badania laboratoryjnych** krwi i moczu. Na tym etapie wykonywane jest także badanie przedmiotowe, jednakże jego znaczenie w diagnostyce zmian powierzchniowych jest ograniczone. Kolejnym krokiem jest wykonanie wstępnych badań obrazowych, takich jak **ultrasonografia i urografia**, niekiedy zalecane jest także wykonanie badania RTG klatki piersiowej. Badanie urograficzne wykonywane jest w celu oceny budowy i funkcjonowania układu moczowego. W badaniu tym egzofityczne guzy dużych rozmiarów mogą być widoczne w postaci ubytków wypełnienia pęcherza moczowego. Metoda ta jednak cechuje się niską czułością. Alternatywą dla tradycyjnie wykonywanej urografii coraz częściej staje się wykonywanie urografii metodą tomografii komputerowej. Metoda ta dostarcza dodatkowych informacji (np. stan węzłów chłonnych i narządów sąsiadujących), jednak jej stosowanie naraża pacjenta na większe dawki promieniowania jonizującego. Oprócz badania urograficznego zalecane jest wykonanie badania ultrasonograficznego, które umożliwi obrazowanie górnych dróg moczowych i pęcherza. Jednak żadna z metod stosowanych we wstępnej diagnostyce obrazowej nie umożliwia rozpoznania powierzchniowych zmian nowotworowych np. *carcinoma in situ* (CIS). [9, 21]

Dlatego u pacjenta ze stwierdzonym krwimoczem wykonywane jest również **cytologiczne badanie osadu moczu** lub popłuczyn pęcherza. Badanie to pozwala na rozpoznanie nowotworu, nawet w przypadku braku widocznych makroskopowych zmian w błonie śluzowej. [1] Cytologia osadu moczu charakteryzuje się dużą czułością w stosunku do raków o wysokiej złośliwości i niską w przypadku raków o niskiej złośliwości. Czułość w odniesieniu do diagnostyki nowotworu CIS przekracza 90%. Wynik pozytywny cytologii osadu moczu zwykle oznacza obecność nowotworu urotelialnego zlokalizowanego w dowolnym odcinku układu moczowego, natomiast wynik ujemny nie wyklucza istnienia zmian nowotworowych pęcherza o małej złośliwości. [9] Interpretując wyniki tego badania, należy mieć na uwadze, iż są one silnie uzależnione od doświadczenia cytodiagnosty. [31] W ostatnich latach w procesie diagnostycznym wykorzystywane są także testy nazywane markerami nowotworowymi moczu. Wskazuje się, że w szczególnych sytuacjach klinicznych mogą one stanowić alternatywę dla cytologii osadu moczu, jednakże żaden z nich nie uzyskał dotychczas akceptacji środowiska urologicznego jako procedura diagnostyczna stosowana w rutynowej praktyce. [9]

2.7.2. Cystoskopia w świetle białym

Ostateczne rozpoznanie RPM opiera się na wyniku **badania cystoskopowego** oraz ocenie histopatologicznej. Podczas badania cystoskopowego dokonuje się wzrokowej oceny błony śluzowej pęcherza za pomocą cystoskopu zawierającego kamerę oraz źródło światła. Badanie to pozwala na identyfikację egzofitycznych zmian nowotworowych. W przypadkach, gdy widoczne są zmiany w błonie śluzowej, zaleca się wykonanie **biopsji** za pomocą kleszczyków lub pętli resekcyjnej, natomiast gdy w badaniu nie stwierdza się obszarów patologicznych, a wynik cytologii osadu moczu jest dodatni zalecane jest wykonanie biopsji losowej (tzw. mapping). Konieczność wykonania biopsji

losowych podyktowana jest m.in. ograniczeniami standardowych metod diagnostycznych, których czułość jest niska w stosunku do diagnozowania nowotworów o wysokiej złośliwości, występujących w postaci zmian płaskich, np. CIS. W takich sytuacjach szczególnie przydatnym narzędziem umożliwiającym identyfikację tego rodzaju zmian jest procedura fotodynamiczna. Ponadto u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki guzem zalecane jest wykonanie biopsji sterczowego odcinka cewki. Jeżeli u pacjenta we wstępnych badaniach obrazowych stwierdzono obecność guza i wynik cytologii osadu moczu jest dodatni, wówczas można odstąpić od wykonania cystoskopii diagnostycznej i zakwalifikować pacjenta do zabiegu **elektroresekcji przezcewkowej (TURBT), którą można wykonywać w warunkach standardowych, tj. w świetle białym lub z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. Głównym celem TURBT jest rozpoznanie i usunięcie widocznych zmian.** [9, 21]

Procedura fotodynamiczna

Standardowo cystoskopia oraz zabieg TURBT przeprowadzane są w świetle białym. Wykonywanie zabiegów z zastosowaniem światła białego wiąże się z dużym ryzykiem pominięcia części ognisk nowotworowych, zwłaszcza zmian o charakterze płaskim, jak np. CIS. [9] Uzupełniającym postępowaniem w stosunku do procedur w świetle białym są cystoskopia lub TURBT wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. Procedura fotodynamiczna oparta jest na zjawisku fluorescencji i polega na ocenie wnętrza pęcherza w świetle ultrafioletowym po wcześniejszym dopęcherzowym podaniu środka fotouczulającego. [9] Dzięki mechanizmowi preferencyjnej akumulacji fotouczulacza w tkankach nowotworowych możliwe jest dokładniejsze i bardziej precyzyjne rozróżnienie tkanek zmienionych patologicznie od tkanek prawidłowych. Wykorzystanie tej metody w procesie diagnostycznym i terapeutycznym RPM skutkuje zwiększeniem odsetka pacjentów, u których zidentyfikowano wszystkie ogniska nowotworowe. Szczegółowy opis procedury fotodynamicznej przedstawiono w Rozdz. 3.1 [31]

2.7.3. Badania uzupełniające

Do oceny stopnia rozszarpania nowotworu wykorzystywane są inne metody diagnostyki obrazowej, takie jak: **tomografia komputerowa** oraz **rezonans magnetyczny**. Obie metody wymagają zastosowania środka kontrastowego. [9] Ponadto czasem w diagnostyce wykorzystuje się również badanie scyntygraficzne, które umożliwia ocenę przerzutowania nowotworu do kości. [21] Zastosowanie znajdują także urografia metodą tomografii komputerowej, urografia oraz badania radiologiczne (np. RTG klatki piersiowej). [9]

2.7.4. Inne metody wykorzystywane w diagnostyce RPM

W diagnozowaniu RPM przydatne okazały się również inne metody, takie jak np. oznaczanie markerów nowotworowych lub nowe techniki diagnostyki obrazowej. Niemniej żadna z nich nie została zatwierdzona jako procedura stosowana w rutynowej praktyce.

W ostatnich latach opracowano wiele testów służących do oznaczania markerów nowotworowych, których działanie polega na detekcji antygenów guza pęcherza (BTA, białko NMP22, produkty degradacji fibryny, guanicyt oraz immunocyty). Czułość tych testów jest wysoka i przewyższa czułość cytologii osadu moczu, ale charakteryzują się one niską swoistością. Duży odsetek wyników fałszywie dodatnich sprawia, że w wielu przypadkach konieczna jest dalsza obciążająca diagnostyka, obejmująca badania obrazowe i biopsję pęcherza. [9]

Wśród nowych technik diagnostyki obrazowej wyróżnia się: technikę NBI (Narrow-Band Imaging), spektroskopię ramanowską, optyczną tomografię koherencyjną, wirtualną cystoskopię oraz mikroskopię endoskopową. Technika NBI umożliwia lepszą wizualizację nowotworu. Spektroskopia ramanowska pozwala na wizualizację oraz ocenę budowy i środowiska molekularnego komórek obecnych w moczu. Optyczna tomografia komputerowa umożliwia uzyskanie zdjęć przekrojowych o wysokiej rozdzielczości, natomiast mikroskopia endoskopowa pozwala na uzyskanie obrazów nabłonka o wysokiej rozdzielczości w świetle fluorescencyjnym, które pokazują morfologię tkanki. Oprócz tych metod opisywana jest także metoda cystoskopii wirtualnej, polegająca na komputerowym generowaniu wirtualnej wizualizacji wnętrza pęcherza w oparciu o dane dostarczone przez jedną ze standardowych technik obrazowania (tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, ultrasonografię). Jej zaletą jest nieinwazyjność oraz możliwość obrazowania zmian o średnicy >5 mm, jednak w dalszym ciągu metoda ta uniemożliwia detekcję zmian płaskich (np. zmian CIS). Głównym ograniczeniem wirtualnej cystoskopii jest wykorzystywanie standardowych metod obrazowania opartych na promieniowaniu jonizującym. [32]

2.8. Leczenie i obserwacja pacjenta

2.8.1. Aktualne standardy postępowania terapeutycznego

W leczeniu pacjentów z RPM wykorzystywane są następujące metody: leczenie chirurgiczne, terapia dopęcherzowa, chemioterapia oraz radioterapia, przy czym mogą być one stosowane zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu ze sobą. [3] Podstawowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych ma ocena stopnia zaawansowania nowotworu wynikająca, z prawidłowej identyfikacji charakteru zmian nowotworowych. [3, 9, 21] Obecnie w leczeniu RPM jedyną metodą uznaną za skuteczną jest leczenie chirurgiczne i – wg dostępnych doniesień naukowych – jest to również najczęściej stosowana terapia. [1, 3]

2.8.1.1. Leczenie chirurgiczne

TURBT

Wykonanie przezcewkowej elektroresekcji raka pęcherza moczowego (TURBT) zalecane jest u pacjentów ze zmianami powierzchniowymi (Ta-T1) [1, 3, 33] Resekcja wykonywana jest **za pomocą cystoskopu sztywnego zwanego resektoskopem**, który jest wprowadzany do wnętrza pęcherza poprzez cewkę moczową, bez rozcinania powłok brzusznych. Zabieg wykonuje się w znieczuleniu ogólnym lub częściowym, obejmującym jedynie dolną połowę ciała. Po TURBT, w celu zwiększenia skuteczności, można stosować – jako terapię wspomagającą – wlewki dopęcherzowe (Rozdz. 2.8.1.2). [3, 21, 33] Pomimo dążenia do radykalizacji pierwotnego TURBT, zabieg ten wiąże się z wysokim ryzykiem pozostawienia resztkowego utkania nowotworowego, które obserwuje się u blisko połowy (33-53%) leczonych tą metodą pacjentów. Stąd rozważenie kolejnych zabiegów TURBT powinno być brane pod uwagę w przypadku: nieradykalnego pierwotnego TURBT, obecności RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1793 lub *high-grade* wg WHO 2004) lub gdy stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe. [21, 34] Doniesienia naukowe wskazują, że zastosowanie metody TURBT w świetle niebieskim daje szansę na poprawę radykalizacji zabiegu. [35]

Cystektomia

Wykonanie cystektomii (częściowej lub radykalnej) zalecane jest u pacjentów ze zmianami nowotworowymi o charakterze naciekającym ($T \geq 2$). Zabieg ten może być wykonywany również u pacjentów z tzw. grup wysokiego ryzyka, a także w przypadku nawrotu choroby po TURBT i/lub leczeniu uzupełniającym. Cystektomia częściowa obejmuje wycięcie zmienionego fragmentu pęcherza i przywrócenie jego ciągłości, a także usunięcie najbliższych węzłów chłonnych. U większości pacjentów stosuje się jednak cystektomię radykalną, polegającą na usunięciu całego pęcherza moczowego wraz z węzłami chłonnymi miednicznymi, a także gruczołem krokowym (u mężczyzn) lub narządem rodnym oraz częścią pochwy (u kobiet). Zabieg jest wykonywany poprzez nacięcie powłok brzusznych lub laparoskopowo. Po cystektomii radykalnej konieczna jest rekonstrukcja pęcherza moczowego. [1, 3, 33] W sytuacji, gdy zabieg usunięcia pęcherza moczowego nie może być wykonany, stosuje się skojarzone leczenie chemio- i radioterapeutyczne, po wykonaniu dokładnego tzw. „głębokiego” TURBT. Po zakończeniu leczenia pęcherz ponownie jest poddawany ocenie oraz TURBT. Metoda ta pozwala oszczędzić pęcherz moczowy, jednak jest zarezerwowana dla określonej populacji chorych (pacjenci z nowotworami T2 bez współistniejącego CIS, pacjenci bez wodonercza). Postępowanie takie, ze względu na wysokie ryzyko wznowy, narzuca konieczność dożywotniej obserwacji pacjenta oraz kontroli za pośrednictwem licznych zabiegów inwazyjnych. Dodatkowo pacjenci, u których zastosowano metodę oszczędzającą pęcherz moczowy obarczeni, są ryzykiem wystąpienia dolegliwości takich jak nietrzymanie moczu oraz zaburzenia oddawania moczu. [9, 33]

2.8.1.2. Terapia dopęcherzowa

Terapia ta stosowana jest w leczeniu raka nienaciekającego mięśniówki. Leczenie polega na bezpośrednim podaniu leków do pęcherza moczowego. W zależności od stopnia zaawansowania terapia dopęcherzowa może mieć charakter uzupełniający zabieg TURBT lub może stanowić odrębną metodę terapeutyczną. Działanie preparatów dopęcherzowych ogranicza się do tkanki nabłonkowej i w niewielkim stopniu penetruje dalsze warstwy. Dopęcherzowo mogą być podawane immuno- lub chemioterapeutyki. Spośród pierwszej grupy leków stosuje się terapię BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*), polegającą na aktywacji komórek układu odpornościowego do niszczenia komórek nowotworowych poprzez wprowadzenie do pęcherza moczowego odpowiedniego szczepu bakterii. Jako immunoterapeutyk stosuje się również w terapii dopęcherzowej interferon. [3] Do podawanych dopęcherzowo chemioterapeutyków należą taksany, mitomycyna C, gemcytabina i antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna). Leki te działają jedynie w świetle pęcherza moczowego, nie wpływając na pozostałe narządy. [1, 3, 33]

2.8.1.3. Radioterapia

Radioterapia jest stosowana u chorych na RPM jako leczenie wczesnych stadiów nowotworu po ograniczonym leczeniu chirurgicznym, lub jako jego alternatywa w przypadku braku możliwości wykonania cystektomii radykalnej. Stosuje się ją również jako wstępne leczenie raka w stadium zaawansowanym, a także w celu zapobiegania lub leczenia objawów towarzyszących zmianom w obrębie pęcherza moczowego. Zwykle jest ona stosowana w skojarzeniu z chemioterapią. [3, 21]

2.8.1.4. Chemioterapia

W terapii RPM stosuje się także leczenie chemioterapeutyczne przyjmujące formę:

- terapii miejscowej (terapia dopęcherzowa; opisana w Rozdz. 2.8.1.2),
- terapii systemowej,
- terapii uzupełniającej, podawanej przed (neoadjuwantowa) lub po (adjuwantowa) zabiegu chirurgicznym, a w niektórych przypadkach po radioterapii. [3, 21]

Do chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka pęcherza należą: gemcytabina, cisplatyna, metotreksat, winblastyna, mitomycyna C, doksorubicyna, paklitaksel. Stosowane są także karboplatyna, docetaksel, fluorouracyl, bleomycyna, ifosfamid i pemetreksed. [3, 21]

2.8.2. Obserwacja pacjentów po leczeniu

Wysokie ryzyko nawrotu i progresji u pacjentów z nowotworami raka pęcherza moczowego, zwłaszcza w stadiach Ta-T1, narzuca konieczność stałego monitorowania stanu zdrowia pacjentów. Sposób monitorowania pacjentów uzależniony jest od rodzaju zastosowanej terapii. W przypadku pacjentów z nienaciekającym RPM, poddanych TURBT, obserwacja polega na wykonywaniu kontrolnych badań

cystoskopowych, przy czym częstość ich wykonywania powinna odzwierciedlać stopień ryzyka u danego pacjenta. Dodatkowo, w trakcie monitorowania stanu zdrowia pacjenta można wykonywać badania uzupełniające, takie jak USG oraz cytologiczne badanie osadu moczu. [3, 33] Z kolei monitorowanie stanu zdrowia pacjentów po radykalnych zabiegach chirurgicznych polega na ocenie funkcjonowania systemu odprowadzania moczu oraz kontrolowaniu ewentualnych wznów choroby lub pojawiania się przerzutów. Szczególnie przydatne do oceny stanu zdrowia pacjenta po zabiegu cystektomii są: RTG klatki piersiowej, urografia metodą tomografii komputerowej, tomografia komputerowa, MRI, a także badania umożliwiające ocenę funkcjonowania systemu odprowadzania moczu. [9]

2.9. Rokowanie i czynniki prognostyczne

Rak nienaciekający mięśniówki

Rak pęcherza moczowego to choroba charakteryzująca się wysokim prawdopodobieństwem nawrotu i progresji. Obecnie do oddzielnej oceny długo- i krótkoterminowego ryzyka nawrotu i progresji wykorzystywany jest system punktowy i tabele ryzyka opracowane przez EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) (Tabela 7). System EORTC powstał na podstawie metaanalizy wyników z 7 badań klinicznych, w których udział wzięło 2596 pacjentów z nienaciekającym mięśniówką RPM (TaT1) z lub bez zmian typu CIS, u których stosowano TURBT. Większość pacjentów została poddana dodatkowo terapii dopęcherzowej, głównie chemioterapii (78%), natomiast u niewielkiego odsetka pacjentów zastosowano powtórny elektroresekcję lub leczenie uzupełniające BCG. Zidentyfikowano 6 różnych czynników prognostycznych pogarszających rokowanie, do których należą: liczba guzów, wielkość guza, częstość nawrotów po uprzednim leczeniu, współistnienie zmian typu CIS, wysoki stopień zaawansowania klinicznego (T) i histologicznego (G). W obrębie każdego czynnika wyodrębniono różne poziomy, którym nadano odpowiednią wagę punktową (Tabela 9). Suma punktów z poszczególnych poziomów daje wynik całkowity, na podstawie którego ocenia się niezależne prawdopodobieństwo nawrotu i progresji oraz określa się grupę ryzyka (Tabela 9). Oszacowano, że prawdopodobieństwo wznowy w ciągu pierwszego roku po zakończeniu terapii w grupie niskiego ryzyka wynosi 15%, natomiast w grupie wysokiego ryzyka 61%. Z kolei prawdopodobieństwo progresji w ciągu 5 lat wynosiło odpowiednio 0,8% i 45% (Tabela 9). Wartość rokownicza skali punktowej EORTC została potwierdzona w procesie walidacyjnym obejmującym niezależną populację pacjentów z długim okresem obserwacji. [9, 36, 37]

Obok systemu zaproponowanego przez EORTC dostępna jest także skala opracowana przez hiszpańską grupę CUETO w oparciu o wyniki 1062 pacjentów leczonych BCG w 4 badaniach klinicznych. Pacjenci zostali poddani zabiegowi TURBT, a następnie po 7-14 dniach uzupełniającej terapii dopęcherzowej BCG, obejmującej łącznie 12 instylacji w okresie 5-6 miesięcy od pierwotnego TURBT. U żadnego pacjenta nie stosowano wlewk bezpośrednio po TURBT ani nie wykonano powtórnie tego zabiegu. W systemie zdefiniowano 7 czynników prognostycznych. Większość z nich

pokrywa się z tymi, które uwzględniał system EORTC, jednak zamiast czynnika odnoszącego się do wielkości guza, zaproponowano uwzględnienie czynników takich jak wiek i płeć (Tabela 8). Oszacowane wg hiszpańskiego systemu ryzyko nawrotu jest niższe niż to określone przez system EORTC, natomiast niższe ryzyko progresji dotyczy jedynie pacjentów z rakiem o wysokiej złośliwości (Tabela 9). Prawdopodobną przyczyną rozbieżności pomiędzy systemami jest stosowanie bardziej efektywnego leczenia dopęcherzowego w postaci immunoterapii BCG w badaniach uwzględnionych w modelu opracowanym przez grupę CUETO. Autorzy opracowania zwracają jednakże uwagę na konieczność porównania chemioterapii i immunoterapii dopęcherzowej w ramach metaanalizy randomizowanych badań klinicznych w celu potwierdzenia powyżej hipotezy. [9, 38]

Tabela 7.

Tabele punktowe opracowane przez EORTC do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówką RPM

Czynnik	Kategorie	Wartość punktowa	
		Nawrót	Progresja
Liczba ognisk nowotworu	1	0	0
	2–7	3	3
	≥8	6	6
Wielkość guza	<3 cm	0	0
	≥3 cm	3	3
Dotychczasowa częstość nawrotów	brak – guz pierwotny	0	0
	≤1 nawrót/rok	2	2
	>1 nawrót/rok	4	2
Stopień zaawansowania	Ta	0	0
	T1	1	4
Współistnienie CIS	tak	0	0
	nie	1	6
Stopień złośliwości wg WHO 1973	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5

Tabela 8.
Tabele punktowe opracowane przez CUETO do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówką RPM

Czynnik	Kategorie	Wartość punktowa	
		Nawrót	Progresja
Płeć	Męczyzna	0	0
	Kobieta	3	0
Wiek	<60 r.ż.	0	0
	60–70	1	0
	>70 r.ż.	2	2
Liczba ognisk nowotworu	≤3	0	0
	>3	2	1
Guz nawracający	nie	0	0
	tak	4	2
Stopień zaawansowania	Ta	0	0
	T1	0	2
Współistnienie CIS	nie	0	0
	tak	2	1
Stopień złośliwości wg WHO 1973	G1	0	0
	G2	1	2
	G3	3	6

Tabela 9.
Prawdopodobieństwo nawrotu/progresji w zależności od sumy punktów związanych z czynnikami ryzyka wg EORTC i CUETO

Grupa ryzyka	Suma punktów			Ryzyko nawrotu				Ryzyko progresji			
	EORTC		CUETO	EORTC		CUETO		EORTC		CUETO	
	Nawrót	Progresja		po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach	po 1 roku	po 5 latach
Niskie ryzyko	0	0	0–4	15%	31%	8%	21%	0,2%	0,8%	1%	4%
Pośrednie ryzyko	1–4	2–6	5–6	24%	46%	12%	36%	1%	6%	3%	12%
	5–9	7–13	7–9	38%	62%	25%	48%	5%	17%	6%	21%
Wysokie ryzyko	10–17	14–23	≥10	61%	78%	42%	68%	17%	45%	14%	34%

Obok czynników rokowniczych uwzględnianych przez EORTC i CUETO autorzy innych prac do czynników mogących potencjalnie prowadzić do wznowy nowotworu zaliczają: niekompletną resekcję guza pierwotnego, nierozpoznanie nowotworu o płaskiej morfologii, implantację komórek nowotworowych podczas zabiegu elektroresekcji oraz nowe ogniska guza. [39]

Rak naciekający mięśniówkę

Inwazyjny RPM nie poddany leczeniu prowadzi do śmierci w ciągu 2 lat od chwili diagnozy u 85% pacjentów. [40] Dodatkowo szacuje się, że blisko 30% powierzchniowych RPM ulega progresji do nowotworu naciekającego mięśniówkę pęcherza (nowotworu inwazyjnego). W pracy Türkölmez 2007 dokonano oceny czynników prognostycznych dotyczących przeżycia specyficznego dla choroby. Autorzy pracy poddali retrospektywnej analizie 225 pacjentów, u których wykonano radykalną cystektomię wraz z usunięciem węzłów chłonnych miedniczych. Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa 1 (109 pacjentów) to chorzy, u których nacieki nowotworu na mięśniówkę pęcherza stwierdzono w momencie rozpoznania, natomiast grupa 2 (49 pacjentów) to chorzy, u których stwierdzono progresję z postaci nowotworu powierzchniowego do nowotworu naciekającego mięśniówkę pęcherza. Wśród potencjalnych czynników rokowniczych wyodrębniono: wiek, płeć, stopień złośliwości, stopień zaawansowania w chwili diagnozy, zajęcie węzłów chłonnych, przerzuty w okresie obserwacji oraz zajęcie naczyń chłonnych. Okres obserwacji dla grupy pierwszej wynosił 77,8 miesiące, a dla grupy drugiej 90,3 miesiące. W obu grupach wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy skróceniem przeżycia specyficznego dla choroby a: stopniem zaawansowania nowotworu ($p = 0,031$), przerzutami w okresie obserwacji ($p > 0,01$) oraz zajęciem naczyń limfatycznych ($p = 0,009$). W grupie pierwszej 5-letnie przeżycie specyficzne dla choroby wynosiło 54%, natomiast w drugiej grupie 43%, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ($p > 0,05$) (Tabela 10). [41]

Tabela 10.
Wyniki analizy przeżycia specyficznego dla choroby na podstawie pracy Türkölmez 2007

Grupa	Przeżycie specyficzne dla choroby			
	1 rok	2 lata	3 lata	5 lat
Grupa 1	83%	75%	62%	54%
Grupa 2	93%	72%	61%	43%

Wyniki długookresowego badania Stein 2001 (mediana 10 lat) obejmującego 1054 pacjentów po zabiegu cystektomii i limfadenektomii wykazały, iż przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od nawrotu wynosiło odpowiednio 60% i 68% po 5 latach oraz 43% i 68% po 10 latach. Jako istotne czynniki rokownicze autorzy pracy wskazali stopień zaawansowania nowotworu oraz zajęcie węzłów chłonnych. [42] Z kolei według wielośrodkowej próby Shariat 2006 obejmującej 888 kolejnych pacjentów poddanych cystektomii i limfadenektomii przeżycie wolne od nawrotu i przeżycie specyficzne dla choroby wynosiło odpowiednio 58% i 66% po 5 latach. [43]

Autorzy innych opracowań zwracają uwagę, również na inne czynniki rokownicze mające wpływ na przeżycie pacjentów z naciekającym RPM. Wśród nich wyróżnia się: występowanie przedoperacyjnej trombocytozy, zajęcie węzłów chłonnych, odsunięcie w czasie zabiegu cystektomii, niedrożność moczowodów, a także choroby współtowarzyszące. [40, 44, 45] Dane dotyczące wpływu takich

czynników prognostycznych jak wiek czy płeć są niejednoznaczne. W pracy Bassi 1999 nie wykazano wpływu wieku i płci na przeżycie całkowite, natomiast w pracy Thalmann 2008 wskazywano, że płeć żeńska oraz wiek pacjenta stanowią niekorzystne czynniki rokownicze odnośnie przeżycia całkowitego. [40, 44]

3. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

3.1. Zabieg TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem metody fotodynamicznej

Ocenianą interwencją w ramach analiz HTA jest zabieg TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem metody fotodynamicznej z użyciem preparatu Hexvix. Poniżej przedstawiono szczegółowy opis metody PDD.

Zasady ogólne

Standardowo zabieg TURBT przeprowadzany są w świetle białym. Wykonywanie zabiegów z zastosowaniem światła białego wiąże się z dużym ryzykiem pominięcia części ognisk nowotworowych, zwłaszcza zmian o charakterze płaskim, jak np. CIS. Uzupełniającym postępowaniem w stosunku do procedury w świetle białym jest procedura fotodynamiczna. Procedura ta oparta jest na zjawisku fluorescencji i polega na ocenie wnętrza pęcherza w świetle ultrafioletowym po wcześniejszym dopęcherzowym podaniu środka fotouczulającego. [9] Dzięki mechanizmowi preferencyjnej akumulacji fotouczulacza w tkankach nowotworowych możliwe jest bardziej precyzyjne rozróżnienie tkanek zmienionych patologicznie od tkanek prawidłowych. Wykorzystanie tej procedury w procesie terapeutycznym RPM – podczas zabiegu TURBT skutkuje zwiększeniem odsetka pacjentów, u których zidentyfikowano wszystkie ogniska nowotworowe. [31]

Fotouczulacze

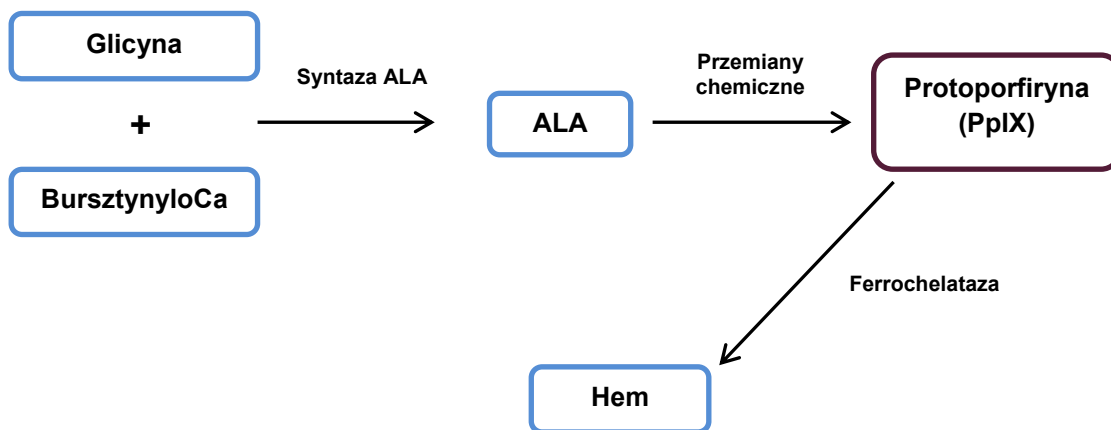
W procedurze fotodynamicznej, jako substancje fotouczulające, wykorzystuje się następujące związki: kwas 5-amniowulinowy (ALA), hexyl aminolewulinianu (HAL) oraz hiperycynę. [9] Obecnie w Polsce spośród powyżej wymienionych związków zarejestrowany jest jedynie kwas hexoaminolewulinowy (preparat Hexvix), dlatego w poniższym opisie mechanizmu działania związków fotouczulających skupiono się głównie na tym preparacie (Tabela 11).

Mechanizm działania HAL opiera się na zjawisku fluorescencji charakterystycznym dla wewnątrzkomórkowych związków – porfiryń. HAL to ester ALA, który z kolei jest naturalnym prekursorem i substratem w szlaku biosyntezy hemu. ALA w wyniku przemian biochemicznych tworzy protoporfirynę (PpIX) – związek fluorescencyjny, który następnie, dzięki działaniu enzymu ferrochelatazy, ulega przekształceniu w cząsteczkę hemu, nieaktywną fluorescencyjnie (Rysunek 2). Dokładny mechanizm leżący u podstaw selektywnego gromadzenia się związków fluorescencyjnych w komórkach nowotworowych nie został w pełni poznany, jednak opracowano kilka teorii. Jedną z nich mówi o odmiennym metabolizmie komórki nowotworowej, która zakłada, że w tkankach zmienionych chorobowo, w związku z dysfunkcją ferrochelatazy lub ze zwiększonym metabolizmem

tych tkanek, dochodzi do nagromadzenia się cząsteczek PpIX bez jednoczesnej możliwości szybkiej przemiany w nieaktywny optycznie hem. Współczynnik kontrastu definiowany jako stosunek koncentracji cząsteczek PpIX w tkankach nowotworowych do koncentracji PpIX w tkankach prawidłowych uzależniony jest od czasu, indywidualnych cech pacjenta, a także od rodzaju zmiany. [46] Egzogenne podanie fotouczulacza dodatkowo nasila opisany proces kumulacji w zmienionych chorobowo tkankach. [47] Druga teoria zwraca uwagę na odmienne cechy morfologiczne komórek nowotworowych, dzięki którym fotouczulacz z łatwością wnika do wnętrza komórki. Ponadto za preferencyjne gromadzenie fotouczulacza i opóźnioną eliminację z tkanek patologicznych mogą odpowiadać: mniejsze utlenowanie tkanki nowotworowej, uboższy drenaż limfatyczny oraz niskie pH. [39, 48, 49] Większa w stosunku do innych fotouczulaczy (ALA) penetracja komórek i kumulacja substancji fotouczulającej w komórkach nowotworowych możliwa jest dzięki zastosowaniu estryfikowanych, bardziej lipofilnych substancji, jaką jest HAL (preparat Hexvix).

W wyniku odmiennego stężenia PpIX obserwacja z zastosowaniem światła o odpowiedniej długości (światło niebieskie) umożliwi odróżnienie tkanek zmienionych chorobowo od tkanek prawidłowych. W przypadku procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix zastosowanie światła ultrafioletowego sprawia, że tkanki zmienione chorobowo emitują światło czerwone, natomiast tkanki zdrowe emitują światło niebieskie (Rysunek 3).

Rysunek 2.
Wewnątrzkomórkowa biosynteza hemu [48]



Rysunek 3.
Procedura fotodynamiczna RPM z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) [31, 48]

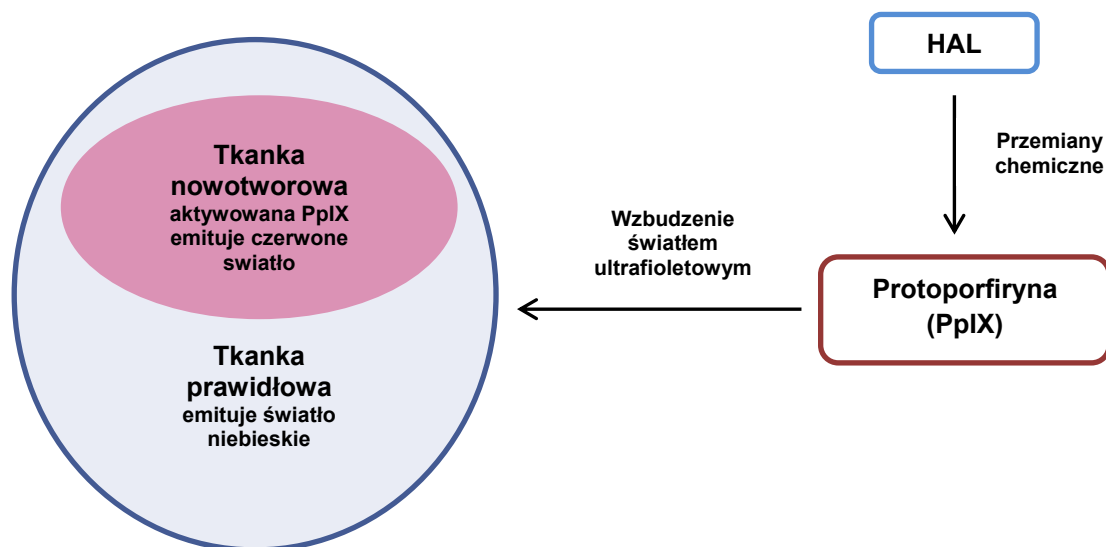


Tabela 11.
Substancje fotocudzające stosowane w diagnostyce fotodynamicznej

Fotocudzacz (Substancja czynna)	Preparat	Wskazanie	Rejestracja w Polsce
Hexyl aminolewulinianu	Hexvix [50]	Diagnostyka RPM	TAK
	Ameluz [51]	Leczenie rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	TAK
	AlaCare [52]	Leczenie rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	TAK
Kwas 5-aminolewulinowy	Alasense [53]	Wizualizacja tkanek złośliwych	NIE
	Gliolan [54]	Wizualizacja tkanek złośliwych podczas zabiegu chirurgicznego glejaka złośliwego	TAK
	Levulan Kerastick [55]	Leczenie rogowacenia słonecznego o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu	NIE
Hipercyna ^{ab}	Brak dostępnych preparatów handlowych wykorzystywanych w diagnostyce RPM		

a) Fotocudzacz nieuwzględniany w ramach odnalezionych wytycznych.

b) Dostępne doniesienia wskazują, iż substancja ta we wskazaniu obejmującym diagnostykę RPM jest obecnie w fazie badań klinicznych. [56, 57]

Procedura i sprzęt

Przygotowanie pacjenta do badania z użyciem heksylu aminolewulinianu polega na dopęcherzowym podaniu substancji fotocudzającej na około 60 minut przed planowanym badaniem. Zabieg przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym lub w znieczuleniu podpajęczynówkowym przy użyciu cystoskopu/resektoskopu wyposażonego w źródło światła niebieskiego oraz kamerę, wprowadzanego przez cewkę moczową. W pierwszym etapie ocenę wnętrza pęcherza dokonuje się w świetle białym, a w kolejnym – w świetle niebieskim. Głównym celem PDD jest wizualizacja zmienionych chorobowo

tkanek. **Metoda ta jest wykorzystywana jako odrębne badanie diagnostyczne lub jako badanie diagnostyczne dodane do zabiegu terapeutycznego (np. TURBT).**

3.2. Charakterystyka produktu leczniczego – hexylu aminolewulinianu (Hexvix)

Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty diagnostyczne, kod ATC: V04CX [50]

Mechanizm działania: Hexyl aminolewulinianu (HAL) to ester kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) charakteryzujący się zwiększoną biodostępnością w porównaniu ze związkiem wyjściowym (ALA). [46] Dopęcherzowe podanie HAL prowadzi do wewnątrzkomórkowego gromadzenia się porfiryn w zmianach chorobowych występujących w ścianie pęcherza. Wewnątrzkomórkowe porfiryny to związki fotoaktywne, które posiadają zdolność fluorescencji. Wzbudzenie tych związków światłem o odpowiedniej długości prowadzi do emisji światła czerwonego przez zmiany przednowotworowe i zmiany o charakterze złośliwym, podczas gdy tkanka prawidłowa emituje światło niebieskie. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być związane z toczącym się stanem zapalnym, podrażnieniami powstałymi w czasie zabiegu, bliznami (w tym – po wcześniej przeprowadzonych biopsjach). [50, 58]

Wskazania do stosowania: Cystoskopia fluorescencyjna w świetle niebieskim z użyciem preparatu Hexvix wskazana jest jako metoda wspomagająca standardową cystoskopię w świetle białym, u pacjentów z rozpoznaniem lub wysokim prawdopodobieństwem raka pęcherza moczowego. [50]

Dawkowanie i sposób podawania: Produkt podawany jest dopęcherzowo przez cewnik w objętości 50 ml o stężeniu 8 mmol/l. Pacjent powinien zatrzymać płyn w pęcherzu przez 60 min. Zabieg cystoskopii fluorescencyjnej z użyciem preparatu Hexvix należy wykonać w ciągu 60 min od chwili opróżnienia pęcherza. Każdorazowo badanie powinno zostać wykonane zarówno w świetle białym, jak i w świetle niebieskim. Materiał do badania histopatologicznego powinien być pobierany w świetle białym, natomiast całkowitą resekcję należy zweryfikować w świetle niebieskim. Typowy zakres dawki światła (białego i niebieskiego) wynosi 180–360 J o natężeniu 0,25 mW/cm² [50, 58]

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Porfiria. Nie zaleca się stosowania produktu także u pacjentów z zapaleniem pęcherza, np. po terapii BCG lub z umiarkowaną i ciężką leukocyturią. [50]

Działania niepożądane: Wśród działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wymienia się: ból głowy, nudności, wymioty, zaparcie, biegunka, skurcz pęcherza, ból pęcherza, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, krwiomocz, gorączka, ból po wykonaniu zabiegu. [50]

Rejestracja: Preparat Hexvix został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 2 listopada 2005 roku na podstawie pozwolenia nr 11910. [50] W Stanach Zjednoczonych został dopuszczony do obrotu w roku 2010 pod nazwą handlową Cysview. [58] Podmiot odpowiedzialny; Ipsen Pharma. [50]

Refundacja: Obecnie preparat Hexvix podlega refundacji ze środków publicznych w ramach procedury diagnostycznej RPM (cystoskopia), natomiast nie jest refundowany ze środków publicznych jako metoda uzupełniająca zabieg TURBT, a więc metoda terapeutyczna.

3.3. Zabieg w świetle białym

Komparatorem dla zabiegu TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem PDD z użyciem preparatu Hexvix w ramach analiz HTA będzie zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym. Szczegółowy opis procedur diagnostycznych i terapeutycznych wykorzystujących diagnostykę w świetle białym zamieszczono w Rozdz.2.7.2.

4. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

4.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

4.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja

Populację docelową zgodnie z brzmieniem projektu programu lekowego stanowią kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL) powyżej 18 r.ż.:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T \leq 1) mięśniówki, wielogniskowym (\geq 3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
 - o wykonano TURBT w świetle białym (TURBT-WLD), ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub *high-grade* wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN.

- o wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna ≥ 3 cm).

Ze względu na ograniczoną dostępność dowodów naukowych w populacji docelowej w ramach analizy klinicznej uwzględniano badania kliniczne przeprowadzone w populacji ogólnej pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM lub jego podejrzeniem, których zakwalifikowano do zabiegu TURBT.

Interwencja

- Procedura fotodynamiczna (PDD) z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu (Hexvix) we wlewce dopęcherzowej o stężeniu zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym, uzupełniająca standardowy zabieg TURBT/re-TURBT.

Komparatory

- Standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym (WLD).

Punkty końcowe

- **Skuteczność kliniczna:**

- o nawrót choroby (odsetek pacjentów z nawrotem, przeżycie wolne od nawrotu, czas do nawrotu),
- o progresja (odsetek pacjentów z progresją, przeżycie wolne od progresji, czas do progresji),
- o obecność guzów szczątkowych po TURBT,
- o jakość życia,
- o zgony.

- **Bezpieczeństwo**

- o działania niepożądane (AEs),
- o ciężkie działania niepożądane (SAEs),
- o działania niepożądane z podziałem na rodzaj zdarzenia.

- **Trafność diagnostyczna:**

- o czułość,
- o swoistość,
- o inne parametry (PPV, NPV, LR+, LR-),
- o wyniki fałszywie pozytywne,
- o dodatkowe zmiany nowotworowe, w tym zmiany CIS.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania nierandomizowane prospektywne i retrospektywne, w których wyniki dotyczące trafności diagnostycznej WLD oraz PDD oceniano w obrębie tej samej grupy pacjentów (pacjent sam dla siebie stanowi kontrolę).

W ocenie trafności diagnostycznej uwzględniano zarówno prace, w których procedura fotodynamiczna uzupełniała zabieg diagnostyczny (cystoskopię) lub zabieg terapeutyczny (TURBT). W przypadku oceny trafności diagnostycznej takie podejście wydaje się uzasadnione, ponieważ w obu rodzajach zabiegów (diagnostycznym i terapeutycznym) głównym celem jest identyfikacja jak największej liczby zmian nowotworowych.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania, w których testem referencyjnym była ocena histopatologiczna pobranego materiału tkankowego (biopsja),
- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

4.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- w których nie określono rodzaju użytego związku fotouczulającego w ramach procedury fotodynamicznej,
- w których użyto więcej niż jednego fotouczulacza, a wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono łącznie bez odpowiedniej stratyfikacji uwzględniającej rodzaj preparatu,
- w których oceniano farmakokinetykę oraz farmakodynamikę hexylu aminolewulinianu,
- w których oceniano wpływ doświadczenia operatora na wyniki cystoskopii,
- **w których stosowano cystoskop giętki (*flexible cystoscopy*)**,
- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- stanowiące opracowania wtórne danych pierwotnych z badań RCT.

4.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

4.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji (Tabela 12). Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania oraz metodykę.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno trafności diagnostycznej, skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (PK). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie.

Tabela 12.
Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania

Obszar wyszukiwania	Słowa kluczowe
Populacja	Bladder cancer*, Bladder carcinoma, Bladder Tumor*, Bladder Tumour, Bladder Neoplasm*, Urinary bladder, Urinary Neoplasm*, Urinary Cancer*, Carcinoma in situ, CIS, Urothelial cell carcinoma, Urothelial bladder cancer, Urothel*
Interwencja	Hexvix, Cysview, Hexylaminolevulinat, Hexaminolevulinat, 5-ALAHE, hexyl-aminolevulinat, aminolevulinic acid hexylester, ALA hexyl ester, hexa ALA, (14C)-hexaminolevulinat, HAL, HAL hydrochloride, 5-aminolevulinic acid hexyl ester, PDD, Hexaminolevulinat-induced fluorescence, fluorescence , photodynamic , fluorescent light, blue light, fluorescence-guided, hexaminolevulinat-guided, transurethral resection, transurethral electroresection, TUR, TURB, TURBT
Komparatory	
Punkty końcowe	Nie ograniczano czułości wyszukania w tym obszarze znaczeniowym.
Metodyka	

4.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,

- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA, w tym CRD,
- strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką uro-onkologiczną (AUA, BAUS, CUA, EAU, ESMO, JUA, NUF, PTU, USANZ),
- strony wybranych agencji rządowych (FDA, MHRA, EMA, TGA, URPL),
- strony producentów preparatów fotouczulających (GE HealthCare, PhotoCure AS).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 17 września 2014 roku. Następnie 24 października 2014 r. przeprowadzono powtórne przeszukanie głównych baz informacji medycznej, celem weryfikacji aktualności uzyskanych rezultatów. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie.

4.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch z grupy trzech analityków (AST, MM, PK). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR). W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

4.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (formularz przedstawiono w Aneksie), według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Ocenę wiarygodności badań diagnostycznych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*), której formularz zaprezentowano w Aneksie. Narzędzie składa się z 14 pytań, na które należy udzielić odpowiedzi: „tak”, „nie” bądź „niejasne”. Pytania dotyczą różnych czynników zakłócających, które mogą pojawić się w czasie oceny trafności diagnostycznej danej metody (dobór populacji, kryteria włączenia do badania, rodzaj testu referencyjnego – „złotego standardu”, zakłócenia związane z postępem choroby, poprawność wykonania procedury diagnostycznej, poprawność interpretacji otrzymanych wyników i prawidłowość opisu utraty pacjentów z badania). Udzielenie odpowiedzi „tak” uznawane jest za brak zakłóceń w badanym zakresie. Wyniki oceny prezentowane są w postaci liczby odpowiedzi „tak”, „nie” bądź „niejasne”.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, wcześniejsza terapia),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, terapia uzupełniająca),
- ocenianych punktów końcowych (pierwszorzędowych, dotyczących skuteczności klinicznej, oraz drugorzędowych, dotyczących trafności diagnostycznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

Do analizy zakwalifikowane zostały wszystkie badania spełniające kryteria włączenia bez względu na ocenę uzyskaną w skali Jadad lub QUADAS.

4.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało trzech analityków (AST, MM, PK) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (SS).

4.5. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania zabiegów z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej z zabiegami wykonywanymi w świetle białym w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). W każdym przypadku podawano wartość RD (bezwzględna różnica ryzyka), a gdy różnica była istotna statystycznie – również NNT (*Number Needed to Treat*) lub NNH (*Number Needed to Harm*). W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie, wtedy gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania. Przy wnioskowaniu w pierwszej kolejności uznawano wyniki pochodzące z metaanalizy co najmniej dwóch badań, natomiast w przypadku wnioskowania na podstawie pojedynczych badań, w pierwszej kolejności uwzględniano wyniki analizy statystycznej prezentowane przez autorów publikacji.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

W zakresie parametrów diagnostycznych przeprowadzono dwa rodzaje analiz porównawczych. Pierwsza, z nich to analiza polegająca na porównaniu zabiegów wykonanych pod kontrolą PDD względem WLD na podstawie wyników uzyskanych w tej samej grupie pacjentów. W ramach tej analizy uwzględniono zarówno badania jednoramienne, jak również wyniki uzyskane w grupach PDD badań RCT. W drugiej analizie, uwzględniającej wyłącznie dane z badań RCT, porównywano rezultaty uzyskane w grupie PDD z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej (WLD).

W większości badań oceniających skuteczność diagnostyczną nie raportowano pełnych danych niezbędnych do wyznaczenia wszystkich parametrów oraz do przeprowadzenia kumulacji ilościowej (TP, TN, FP, FN), podając zazwyczaj już oszacowane wartości dla czułości i swoistości. Wobec powyższego nie przeprowadzono klasycznej metaanalizy diagnostycznej. Obliczono natomiast średnie ważone liczebnością próby oraz podawano medianę wartości ze wszystkich dostępnych badań. Przeprowadzono zarówno analizę dotyczącą odsetka pacjentów (*patient-level*), jak również odnośnie liczby wykonanych biopsji (*biopsy-level*).

4.6. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono heterogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjęto, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*). W innych przypadkach stosowano metodę efektów stałych (*fixed effect model*).

4.7. Ocena siły dowodów naukowych

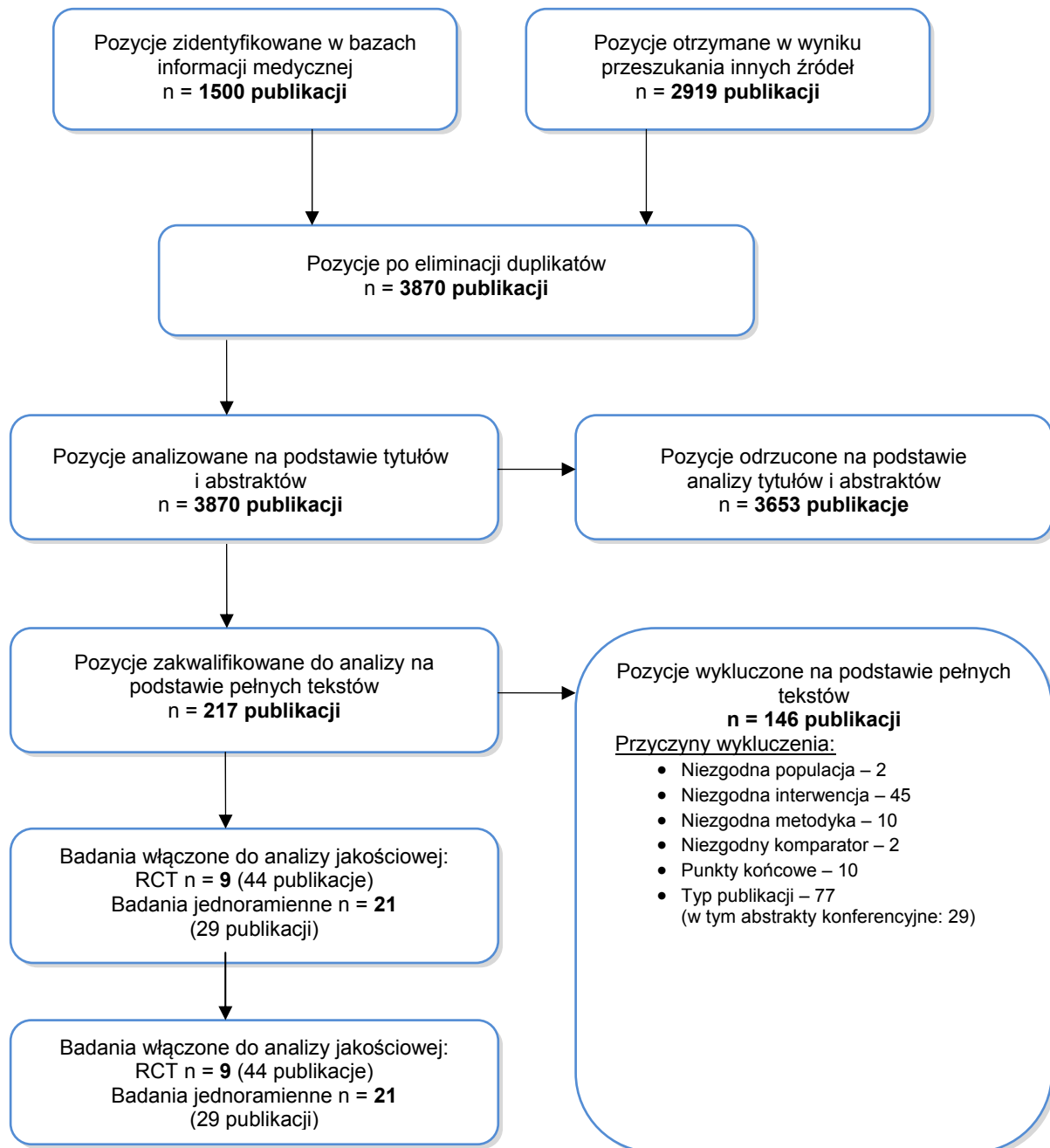
Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE, korzystając z programu GradePro.

5. WYSZUKIWANIE BADAŃ KLINICZNYCH

5.1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie **4 419** publikacji, w tym powtarzające się tytuły (3 870 publikacji po wykluczeniu duplikatów). Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **217** publikacji. Kryteria włączenia do analizy spełniło łącznie **30** badań opisanych w **71** publikacjach, w tym 9 badań RCT (44 publikacjach), w których oceniano trafność diagnostyczną, skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo, a także 21 badań jednoramiennych, ukierunkowanych na ocenę parametrów diagnostycznych (29 publikacji), w których dokonano również oceny bezpieczeństwa. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na tym etapie prac wyniósł 100%.

Rysunek 4.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5.2. Charakterystyka badań klinicznych

5.2.1. Charakterystyka badań randomizowanych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 9 badań porównujących TURBT z PDD z użyciem HAL jako procedury dodanej do TURBT-WLD względem samej TURBT-WLD:

- Dragoescu 2011 (1 publikacja) [59]
- Geavlete 2010 (4 publikacje) [60–63]
- Geavlete 2011 (10 publikacji) [64–73]
- Gkritsios 2013 (1 publikacja) [74]
- Hermann 2011 (5 publikacji) [75–79]
- Karaolides 2012 (2 publikacje) [80, 81]
- Neuzillet 2014 (1 publikacja) [82]
- O'Brien 2013 (8 publikacji) [83–90]
- Stenzl 2010 (15 publikacji) [75–77, 91–102].

Wszystkie prace zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Spośród zidentyfikowanych badań: pięć to jednoośrodkowe próby kliniczne (Dragoescu 2011, Geavlete 2010, Geavlete 2011, Gkritsios 2013, O'Brien 2013), trzy to próby wieloośrodkowe (Hermann 2011, Neuzillet 2014, Stenzl 2010), natomiast w jednym nie podano informacji dotyczącej liczby ośrodków. W trzech badaniach nie raportowano informacji pozwalającej ocenić poprawność wygenerowania kodu randomizacji i tym samym ukrycia kodu alokacji (Dragoescu 2011, Hermann 2011, Karaolides 2012). W dwóch pracach (Geavlete 2010, O'Brien 2013) do losowego przydziału pacjentów do grup wykorzystano metodę kopertową, jednakże przedstawiony opis uniemożliwia ocenę poprawności ukrycia kodu alokacji. W jednej pracy (Gkritsios 2013) randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem metody permutowanych bloków, jednakże niemożliwa jest ocena poprawności ukrycia kodu alokacji. W pozostałych pracach kody randomizacyjne wygenerowano centralnie z zastosowaniem metody komputerowej (Neuzillet 2014 i Stenzl 2010) lub za pomocą prawidłowo przeprowadzonej metody kopertowej, tj. z użyciem kolejno ponumerowanych, nieprzeźroczystych, zapieczętowanych kopert (Geavlete 2011), dzięki czemu zapewnione zostało ukrycie kodu alokacji. W przypadku badania Stenzl 2010 pacjenci z grupy HAL po wykonaniu cystoskopii w świetle białym podlegali ponownej randomizacji, która podzieliła pacjentów na dwie dodatkowe grupy, z których pierwsza kontynuowała diagnostykę z wykorzystaniem preparatu Hexvix, natomiast druga przerywała na tym etapie diagnostykę i była leczona zgodnie z aktualnymi standardami terapeutycznymi. Ponowna randomizacja w badaniu Stenzl 2010 została przeprowadzona w celu zminimalizowania ryzyka błędu podczas cystoskopii w świetle białym. Szczegóły obrazujące przebieg badania Stenzl 2010 zaprezentowano na schemacie (Rysunek 5). Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu w dwóch pracach (Hermann 2011, Stenzl

2010), w jednej (Dragoescu 2011) zastosowano pojedyncze zaślepienie, natomiast w pozostałych nie raportowano informacji na powyższy temat. Pełną informację o utracie pacjentów z badania podano w sześciu pracach (Gkritisios 2013, Hermann 2011, Karaolides 2012, Neuzillet 2014, O'Brien 2013, Stenzl 2010), w pozostałych przedstawiony opis był niejasny (Geavlete 2011) lub nie raportowano informacji na ten temat (Dragoescu 2011, Geavlete 2010). Wiarygodność badań oceniona wg skali Jadad wahała się od niskiej (1/5 pkt.) do średniej (3/5 pkt.).

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w zakwalifikowanych badaniach były: nawrót choroby, przeżycie wolne od nawrotu, obecność nowotworu szczątkowego oraz częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych. W dwóch pracach nie wskazano pierwszorzędowego punktu końcowego (Dragoescu 2011, Geavlete 2011). We włączonych badaniach analizowano także inne parametry, w tym również oceniające trafność diagnostyczną, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. Jedynie w pracy Dragoescu 2011 do oceny wyników zaimplementowano analizę zgodną z intencją leczenia (ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, podczas gdy w pozostałych pracach wyniki oceniano stosując analizę PP, uwzględniając pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z zaplanowanym protokołem. W badaniu Stenzl 2010 stosowano także zmodyfikowaną ITT, uwzględniającą pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami nowotworowymi Ta lub T1. Ponadto w pracy Stenzl 2010 w analizie bezpieczeństwa uwzględniono nie tylko pacjentów, których zrandomizowano do poszczególnych grup (TURBT-PDD lub TURBT-WLD), ale także grupę pacjentów treningowych, którą stanowili pacjenci jako pierwsi zrekrutowani w danym ośrodku, w którym dotychczas nie wykonywano procedury fotodynamicznej (ang. *training patients*; N = 35). Wszystkie badania zostały zaprojektowane do wykazania przewagi TURBT-PDD nad TURBT-WLD (*superiority*).

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym RPM (w stadium zaawansowania nienaciekającym mięśniówki pęcherza moczowego) lub z podejrzeniem RPM na podstawie pozytywnego wyniku np. cystoskopii przesiewowej lub cytologii osadu moczu. W większości prac populacja pod tym względem była mieszana, wyjątek stanowiły trzy prace, w których populacja była homogenna, tj. kwalifikowano wyłącznie pacjentów z podejrzeniem RPM (O'Brien 2013) lub pacjentów z wcześniejszym rozpoznaniem RPM (Dragoescu 2011, Neuzillet 2014). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie charakterystyk wyjściowych. Liczba pacjentów w poszczególnych badaniach wahała się od 44 w badaniu Dragoescu 2011 do 779 pacjentów w badaniu Stenzl 2010.

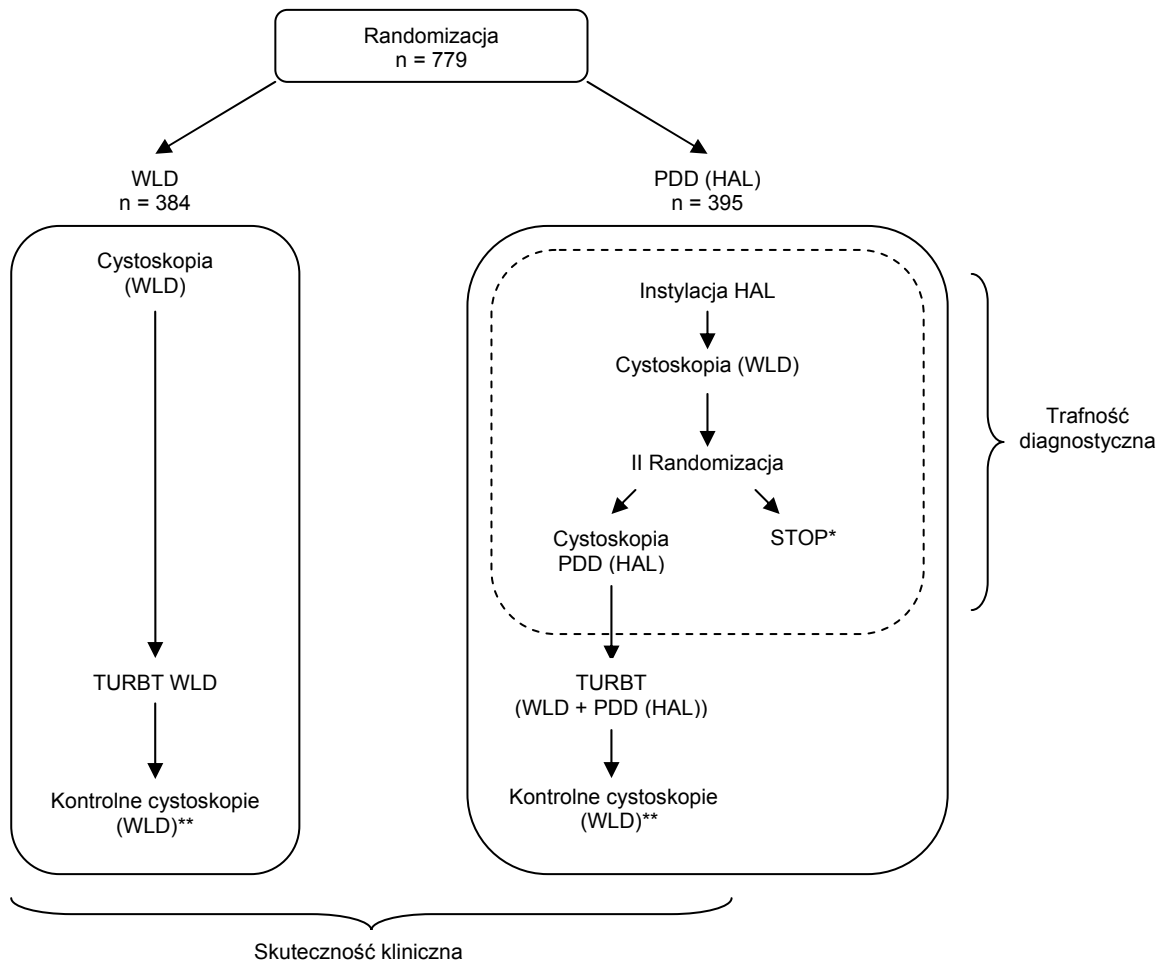
We wszystkich zidentyfikowanych pracach pacjenci z grupy PDD otrzymali pojedynczą dawkę roztworu HAL przed zabiegiem TURBT. W przypadku badania Neuzillet 2014, część pacjentów otrzymała drugą dawkę HAL przed re-TURBT. Po zabiegu TURBT terapię uzupełniającą (BCG i/lub CTH) stosowano we wszystkich pracach, z wyjątkiem badania Herman 2011, w którym żaden pacjent nie otrzymał terapii uzupełniającej oraz badania Neuzillet 2014, w którym nie podano informacji na ten temat. Najkrótszy okres obserwacji wprowadzono w badani Geavlete 2010 oraz Neuzillet 2014 (4-6

tyg.), najdłuższy w badaniu Stenzl 2010 (około 54 mies.). W pozostałych pracach okres obserwacji wynosił od 12 do 40 miesięcy.

Wszystkie odnalezione badania cechowały się jednorodnością w zakresie charakterystyki populacji oraz interwencji. Populacja była mieszana pod względem rozpoznania RPM (potwierdzone vs podejrzenie), co dotyczyło zdecydowanej większości badań, a ponadto jest to zgodne z ChPL preparatu Hexvix. Ważnym czynnikiem różnicującym badania, i mogącym mieć wpływ na obserwowane różnice, była długość okresu obserwacji. Wobec powyższego kumulację ilościową przeprowadzono z uwzględnieniem okresu obserwacji. Badania nie były również jednorodne pod względem rodzaju stosowanej terapii uzupełniającej (CTH vs BCG) oraz odsetka pacjentów po wcześniejszym leczeniu (Tabela 13). Wydaje się, że różnorodność w tym zakresie nie powinna w sposób szczególny wpływać na końcowe rezultaty metaanaliz, tym niemniej w przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej w metaanalizie, czynniki te w pierwszej kolejności uwzględniano jako potencjalne źródło heterogeniczności.

Poszczególne badania różniły się ponadto jakością metodologiczną. Za najbardziej wiarygodne należy uznać największe pod względem liczebności wielośrodkowe badanie (Stenzl 2010), które uzyskało jedną z najwyższych ocen w skali Jadad, a także w ramach którego zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji oraz analizę wyników mITT, uwzględniającą wszystkich pacjentów ze zdiagnozowanym nienaciekającym RPM (obok analizy PP). Wobec powyższego w przypadku wystąpienia heterogeniczności statystycznej jako potencjalne przyczyny będą również rozpatrywane ograniczenia metodyczne.

Rysunek 5.
Schemat badania Stenzl 2010



* Terapia standardowa (13 pacjentów).

** Kontrolne cystoskopie przez 9 miesięcy (co 3 miesiące).

Tabela 13.
Podsumowanie charakterystyk badań RCT dla TURBT-PDD vs TURBT-WLD

Badanie	N _k /N _b	Średni wiek [lata]	Nowotwór pierwotny [%]	OB [mies.]	Wcześniejsza terapia		Terapia uzupełniająca	J
					BCG	CTH		
Dragoescu 2011	22 vs 22	59 vs 62	100 vs 100	12	BD	BD	TAK	1/5
Geavlete 2010	223 vs 223	64	BD	1,5	BD	BD	TAK	2/5
Geavlete 2011	181 vs 181	67	BD	24	BD	BD	TAK	2/5
Gkritsios 2013	66 vs 64	67	37 vs 52	40	BD	BD	TAK	3/5
Hermann 2011	115 vs 118	BD	BD	12	9% vs 9%	3% vs 3%	NIE	2/5
Karaolides 2012	49 vs 53	66 vs 64	71 vs 76	18 ^a vs 14 ^a	BD	BD	TAK	2/5
Neuzillet 2014	72 vs 79	74 vs 74	100 vs 100	1-1,5	BD	BD	BD	3/5

Badanie	N _k /N _b	Średni wiek [lata]	Nowotwór pierwotny [%]	OB [mies.]	Wcześniejsza terapia		Terapia uzupełniająca	J
					BCG	CTH		
O'Brien 2013	129 vs 120	68 vs 68	100 vs 100	36	BD	BD	TAK	2/5
Stenzl 2010	395 vs 384	68 vs 70	38 vs 44	55 vs 54	19% vs 20%	20% vs 24%	TAK	3/5

Dane zaprezentowane jako średnia, chyba że podano inaczej.
a) Mediana.

5.2.2. Charakterystyka badań jednoramiennych

W ramach analizy klinicznej poszukiwano również dowodów naukowych niższej jakości ukierunkowanych na ocenę trafności diagnostycznej procedury fotodynamicznej dodanej do zabiegu diagnostycznego lub terapeutycznego¹. W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie **21 badań bez randomizacji**, oceniających parametry diagnostyczne.

Większość odnalezionych badań zaprojektowano w celu oceny trafności diagnostycznej procedury fotodynamicznej z zastosowaniem HAL w porównaniu z metodą standardową, wykorzystującą światło białe (WLD). Wyjątek stanowi praca Hendricksen 2006, w której w pierwszej kolejności oceniano markery molekularne p53 i p16 na podstawie materiału tkankowego pobranego od części pacjentów uczestniczących w dwóch innych badaniach włączonych do analizy (Jocham 2005, Schmidbauer 2004), przy czym wyniki raportowano w innej formie niż w publikacjach głównych.

Wszystkie badania zaprojektowano jako jednoramienne próby kliniczne, w których uzyskane wyniki dla zabiegów WLD i PDD analizowano w obrębie tej samej grupy pacjentów, a zatem pacjenci sami dla siebie stanowili kontrolę. Wprawdzie w badaniu Jocham 2005 zastosowano randomizację, jednakże nie miała ona na celu wyodrębnienia grupy kontrolnej, z którą porównywano by zabieg PDD. Polegała ona na losowym przydziale średnio 2 pacjentów z każdego ośrodka do grupy, która po wykonanej cystoskopii w świetle białym nie kontynuowała dalej badania z zastosowaniem światła niebieskiego. W ocenie trafności diagnostycznej w badaniu Jocham 2005 uwzględniono jedynie grupę pacjentów, którzy byli diagnozowani za pomocą obu metod, tj. WLD i PDD (porównanie obu metod w tej samej grupie). Wobec tak przeprowadzonej analizy wyników (brak wyników dla grupy kontrolnej – bez PDD) uznano, iż pod względem metodycznym badanie to odpowiada pozostałym zidentyfikowanym badaniom diagnostycznym. Większość odnalezionych badań to prospektywne próby kliniczne, z wyjątkiem dwóch prac (Charbit 2014, Hendricksen 2006), w których zastosowano retrospektywną analizę danych. Dziesięć spośród odnalezionych prac to jednoośrodkowe próby kliniczne (Ferre 2013, Hendricksen 2006, Horstmann 2014, Lee 2012, Osaghae 2014, Ray 2008, Ray 2009A, Ray 2009B, Saint 2010, Schmidbauer 2009), pięć stanowi badania wieloośrodkowe (Charbit

¹ Zarówno w przypadku zabiegu diagnostycznego jak i terapeutycznego z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej głównym celem jest identyfikacja jak największej ilości zmian nowotworowych. Z tego względu dopuszczalna jest łączna analiza wyników dla trafności diagnostycznej niezależnie od tego jaki charakter miał wykonany zabieg (diagnostyczny czy terapeutyczny).

2014, Grossman/Fradet 2007, HeRo, Jichlinski 2003, Schmidbauer 2004), natomiast w pozostałych nie raportowano informacji na ten temat.

Ocenę wiarygodności zidentyfikowanych badań przeprowadzono za pomocą skali QUADAS. W żadnym z zakwalifikowanych badań test referencyjny nie stanowił odrębnej metody diagnostycznej, lecz polegał na badaniu histopatologicznym materiału tkankowego pobranego w trakcie zabiegów WLD lub PDD. Ponadto protokół dziewięciu badań (Blanco 2010, Colombo 2007, Ferre 2013, Geavlete 2009, Grossman/Fradet 2007, Hendricksen 2006, Jichlinski 2003, Schmidbauer 2004 i Schmidbauer 2009) dopuszczał możliwość pobrania biopsji z powierzchni normalnego, prawidłowo wyglądającego nabłonka pęcherza (niezależnie od wyników uzyskanych w trakcie zabiegów WLD i PDD). Okres pomiędzy zastosowaniem poszczególnych zabiegów (PDD/WLD), a pobraniem materiału tkankowego do oceny histopatologicznej był wystarczająco krótki (biopsje wykonywano w trakcie jednego zabiegu), aby uniknąć błędu wynikającego ze zmiany stopnia zaawansowania choroby. W większości zidentyfikowanych badań przeprowadzenie zabiegów z wykorzystaniem obu metod diagnostycznych zostało opisane w sposób wystarczający do ewentualnego późniejszego odtworzenia metody diagnostycznej. We wszystkich badaniach wyniki testu badanego interpretowano niezależnie od testu referencyjnego, z wyjątkiem jednej pracy (Ray 2008), w której opis był niejasny, natomiast tylko w dwunastu pracach wskazano, że wyniki testu referencyjnego interpretowano niezależnie od wyników testu badanego (Blanco 2010, Charbit 2014, Colombo 2007, Ferre 2013, Grossman/Fradet 2007, Jichlinski 2003, Jocham 2005, HeRo, Loidl 2005, Saint 2010, Schmidbauer 2004, Schmidbauer 2009). W sześciu badaniach (Grossman/Fradet 2007, Hendricksen 2006, Horstmann 2014, Jichlinski 2003, Schmidbauer 2004, Osaghae 2014) podano pełną informację o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji, natomiast w przypadku pozostałych prac nie podano informacji na powyższy temat lub opis był niejasny. Podsumowanie oceny metodologicznej włączonych badań jednoramiennych przedstawiono poniżej (Wykres 6).

W większości prac przeprowadzono analizę zgodną z intencją leczenia (ITT), uwzględniającą wszystkich pacjentów włączonych do badania, w jednej pracy analizę mITT (Osaghae 2014), a w trzech (Grossman/Fradet 2007, Jocham 2005 i Schmidbauer 2004) zaimplementowano analizę zgodną z protokołem badania (PP). W siedmiu badaniach testowano hipotezę zakładającą przewagę (*superiority*) zabiegów z wykorzystaniem PDD nad zabiegami WLD (Colombo 2007, Geavlete 2009, Jocham 2005, Loidl 2005, Ray 2009A, Schmidbauer 2004, Schmidbauer 2009), w pozostałych nie podano informacji na powyższy temat.

Populację docelową we wszystkich badaniach stanowili pacjenci ze zdiagnozowanym RPM nienaciekającym mięśniówki pęcherza lub z podejrzeniem RPM na podstawie wcześniej przeprowadzonych badań, np. cystoskopii, cytologii osadu moczu lub innych. W większości badań pacjentów ze zdiagnozowanym RPM kwalifikowano niezależnie od rodzaju nowotworu (pierwotny lub nawracający), a także niezależnie od rodzaju wcześniejszej terapii. Odzwierciedla to przekrój pacjentów, którzy mogą stosować ocenianą technologię w praktyce. Badania cechowały się

różnorodnością w zakresie liczebności próby – od 18 do 311, przy czym tylko 4 badania dotyczyły populacji powyżej 100 osób (Tabela 14).

We wszystkich pracach HAL w ramach PDD podawano dopęcherzowo przed zabiegiem w dawce odpowiadającej 50 ml o stężeniu 8 mmol/l. W pięciu badaniach (Blanco 2010, Ferre 2013, Jocham 2005, Ray 2008, Saint 2010), w zależności od ryzyka nawrotu i progresji, pacjentów poddano odpowiedniej terapii uzupełniającej, natomiast w pozostałych pracach nie podano informacji na powyższy temat.

W pięciu pracach (Blanco 2010, Grossman/Fradet 2007, HeRo, Jocham 2005 i Schmidbauer 2004) obserwacja pacjenta trwała do momentu wypisu ze szpitala (tj. ok. 7–10 dni). W pięciu innych pracach (Ferre 2013, Geavlete 2009, Jichlinski 2003, Lee 2012, Ray 2008) wprowadzono dłuższy okres obserwacji, który wynosił od 3 do 48 miesięcy, co wynikało z faktu, iż oceniano w nich również inne punkty końcowe, w tym np. ryzyko nawrotu lub bezpieczeństwo. W pozostałych pracach nie podano informacji na temat długości okresu obserwacji.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań, szczegółowe dane zaprezentowano natomiast w Aneksie (Rozdz.18.2.2, 18.2.3).

Wykres 6.
Podsumowanie wyników oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali QUADAS

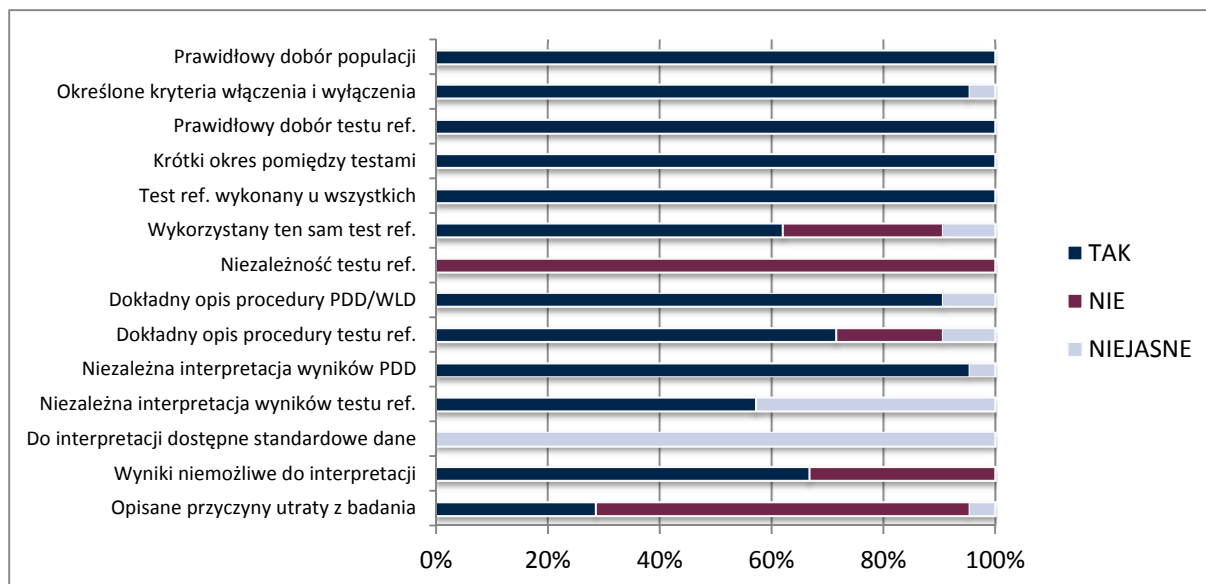


Tabela 14.
Podsumowanie charakterystyk dla badań jednoramiennych

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Nowotwór pierwotny	Wcześniejsza terapia		Terapia uzupełniająca	QUADAS		
				BCG	CTH		T	N	?
Blanco 2010 [103]	30	67	37%	BD		TAK	9	2	3

Badanie	N	Średni wiek [lata]	Nowotwór pierwotny	Wcześniejsza terapia		Terapia uzupełniająca	QUADAS		
				BCG	CTH		T	N	?
Colombo 2007 [104]	49	70	BD	100%	BD	BD	8	1	5
Charbit 2014 [105]	54	BD	BD	100%	BD	BD	9	4	1
Ferre 2013 [106]	107	66	36%	6%	1%	TAK	10	3	1
Geavlete 2009 [107–112]	70	66	100%		ND	BD	10	2	2
Grossman/Fradet 2007 [75, 76, 113, 114]	311	67	32%	39%	25%	BD	12	1	1
Hendricksen 2006 [115]	50	67	46%	20%	16%	BD	11	1	2
Horstmann 2014 [116]	22	58	BD		BD	BD	9	3	2
Jichlinski 2003 [117]	52	72	35%		23%	BD	12	1	1
Jocham 2005 [75, 76, 118]	162	67	50%	18%	18%	TAK	10	3	1
HeRo 2012 [119]	96	BD	36%		BD	BD	10	3	1
Lee 2012 [120]	30	60	47%		BD	BD	8	4	2
Loidl 2005 [121]	45	68	42%	16%	27%	BD	10	2	2
Osaghae 2014 [122]	63	74	56%		BD	BD	9	3	2
Ray 2008 [123]	23	64 ^b	74%		BD	TAK	7	3	4
Ray 2009A [124]	27	70	BD	100%	BD	BD	9	3	2
Ray 2009B [125]	18	74 ^b	0%		BD	BD	9	3	2
Saint 2010 [126]	28	66	43%	10,7%	3,6%	TAK	9	3	2
Schmidbauer 2004 [75, 76, 127]	286	70	43%	12%	16%	BD	12	1	1
Schmidbauer 2009 [128]	66	67	44%	15%	38%	BD	11	2	1
Witjes 2005 [129]	20	71	50%		35%	BD	9	3	2

T- TAK, N – NIE; ? – niejasne.

a) Zakres.

b) Mediana.

6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI OGÓLNEJ

6.1. Wyniki skuteczności klinicznej w krótkim okresie obserwacji

6.1.1. Nawrót choroby

Dane dotyczące ryzyka nawrotu choroby raportowano we wszystkich zidentyfikowanych badaniach RCT. Kumulacja ilościowa wykazała przewagę TURBT-PDD nad TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby już po 3 miesiącach, a zaobserwowana różnica utrzymywała się również w kolejnych okresach. W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami (Tabela 15). Ponadto raportowany w dwóch pracach czas do nawrotu choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie poddanej TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD (Tabela 16). W pierwszej (Karaolides 2012) mediana czasu w grupie TURBT-PDD wynosiła 13,6 mies., a w grupie kontrolnej 7 mies. ($p < 0,001$), natomiast w drugiej (Hermann 2011) raportowano tylko, że różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie ($p = 0,02$).

W trzech badaniach przeprowadzono również analizę w warstwach (Geavlete 2011, O'Brien 2013, Stenzl 2010), która wskazała, na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi subpopulacjami pacjentów. Szczegółowe wyniki analizy w podgrupach zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 18.3.1).

Tabela 15.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby

Badanie	OB [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH	G
Nawrót choroby po 3–4 mies.							
Dragoescu 2011	3	1/22 (5)	3/22 (14)	0,33 [0,04; 2,96]	-0,09 [-0,26; 0,08]	IS	Ś
Geavlete 2011	3	9/125 (7)	18/114 (16)	0,46 [0,21; 0,97]	NNT = 12 [7; 198]	0,003 ^a	W
Hermann 2011	4	10/59 (17)	23/74 (31)	0,55 [0,28; 1,05]	-0,14 [-0,28; 0,001]	BD	Ś
Karaolides 2012	3	1/41 (2)	6/45 (13)	0,18 [0,02; 1,46]	-0,11 [-0,22; 0,001]	<0,001	Ś
O'Brien 2013	3	17/86 (20)	14/82 (17)	1,16 [0,61; 2,19]	0,03 [-0,09; 0,14]	0,7	Ś
Stenzl 2010	3	80/271 (30)	100/280 (36)	0,83 [0,65; 1,05]	-0,06 [-0,14; 0,02]	BD	Ś
Metaanaliza	3-4	118/604 (20)	164/617 (27)	0,74 [0,61; 0,91]	NNT = 15 [9; 47]	0,20	W
Nawrót choroby po 6 mies.							
Dragoescu 2011	6	2/22 (9)	5/22 (23)	0,40 [0,09; 1,85]	-0,14 [-0,35; 0,08]	IS	Ś
Geavlete 2011	6	15/125 (12)	25/114 (22)	0,55 [0,30; 0,98]	NNT = 11 [6; 230]	0,003 ^a	W
Stenzl 2010	6	114/271 (42)	133/280 (48)	0,89 [0,74; 1,07]	-0,05 [-0,14; 0,03]	BD	Ś
Metaanaliza	6	131/418 (31)	163/416 (39)	0,82 [0,68; 0,97]	NNT = 14 [8; 108]	0,19	W

Badanie	OB [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH	G
Nawrót choroby po 9 mies.							
Dragoescu 2011	9	3/22 (14)	8/22 (36)	0,37 [0,11; 1,23]	-0,23 [-0,47; 0,02]	IS	Ś
Geavlete 2011	9	22/125 (18)	31/114 (27)	0,65 [0,40; 1,05]	-0,10 [-0,20; 0,01]	0,008 ^a	Ś
Gkritsios 2013	9	4/48 (8)	4/37 (11)	0,77 [0,21; 2,88]	-0,02 [-0,15; 0,10]	–	Ś
Stenzl 2010	9	128/271 (47)	157/280 (56)	0,84 [0,72; 0,99]	NNT = 12 [6; 191]	0,026	W
Metaanaliza	9	157/466 (34)	200/453 (44)	0,79 [0,68; 0,92]	NNT = 11 [7; 32]	0,43	W
Nawrót choroby po 12 mies.							
Dragoescu 2011	12	4/22 (18)	10/22 (45)	0,40 [0,15; 1,08]	NNT = 4 [2; 105]	0,0461	Ś
Geavlete 2011	12	27/125 (22)	37/114 (32)	0,67 [0,43; 1,02]	-0,11 [-0,22; 0,004]	0,005 ^a	Ś
Gkritsios 2013	12	5/48 (10)	5/37 (14)	0,77 [0,24; 2,47]	-0,03 [-0,17; 0,11]	–	Ś
Hermann 2011	12	18/59 (31)	35/74 (47)	0,65 [0,41; 1,02]	NNT = 6 [4; 230]	0,05	W
O'Brien 2013	12	27/86 (31)	29/82 (35)	0,89 [0,58; 1,36]	-0,04 [-0,18; 0,10]	–	Ś
Metaanaliza	12	81/340 (24)	116/329 (35)	0,70 [0,55; 0,89]	NNT = 10 [6; 28]	0,63	W

a) Wartość p raportowana przez autorów badania, obliczona na podstawie dwumianowego testu statystycznego.

Tabela 16.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do czasu do nawrotu choroby

Badanie	OB	Nb	Mediana czasu w grupie PDD	Nk	Mediana czasu w grupie WLD	p	G
Herman 2011	12 mies.	68	bd	77	bd	0,02	Ś
Karaolides 2012	17,4/14 ^a mies.	41	13,6 mies.	45	7,0 mies.	<0,001	Ś

a) Mediana.

6.1.2. Progresa choroby

Dane dotyczące progresji choroby raportowano tylko w 4 badaniach klinicznych (Dragoescu 2011, Geavlete 2011, Karaolides 2012, Stenzl 2010), w żadnym nie wykazując istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do progresji choroby, definiowanej jako pogorszenie wyników histopatologicznych do stadium zaawansowania naciekającego mięśniówkę pęcherza moczowego ($\geq T2$), jednakże we wszystkich pracach odsetek pacjentów z progresją w grupie PDD był niższy niż w grupie WLD (Tabela 17). Kumulacja ilościowa również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, co jednak należy w dużej mierze tłumaczyć zbyt małą liczebnością próby oraz zbyt krótkim okresem obserwacji dla wykazania różnic w zakresie tak rzadko występującego zdarzenia, jakim w analizowanej populacji jest progresja choroby (Tabela 17). W żadnej z metaanaliz nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Tabela 17.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do progresji choroby

Badanie	OB [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH	G
Progresja choroby po 9 mies.							
Stenzl 2010	9	5/271 (2)	7/280 (3)	0,74 [0,24; 2,30]	-0,01 [-0,03; 0,02]	BD	Ś
Progresja choroby po 12 mies.							
Dragoescu 2011	12	1/22 (5)	2/22 (9)	0,50 [0,05; 5,12]	-0,05 [-0,19; 0,10]	BD	Ś
Geavlete 2011	12	3/125 (2)	5/114 (4)	0,55 [0,13; 2,24]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,195	Ś
Metaanaliza	12	4/147 (3)	7/136 (5)	0,53 [0,16; 1,78]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,95	Ś
Progresja choroby po >12 mies.							
Karaolides 2012	18 ³ /14 ^a	0/41 (0)	2/45 (4)	0,22 [0,01; 4,43]	-0,04 [-0,12; 0,03]	BD	Ś
Progresja choroby bez względu na długość okresu obserwacji							
Metaanaliza	9-18	9/459 (2)	16/461 (3)	0,57 [0,26; 1,26]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,90	Ś

a) Mediana.

6.1.3. Guzy (zmiany) szczątkowe

Dane na temat przetrwałego utkania nowotworowego po zabiegu TURBT raportowano w jednym badaniu RCT (Geavlete 2010). Pojawienie się guzów szczątkowych, zdefiniowanych jako obecność potwierdzonego histologicznie nowotworu w okresie 6 tygodni od pierwszego zabiegu TURBT, oceniano w dwóch subpopulacjach, tj. w podgrupie o wysokim ryzyku nawrotu oraz w podgrupie o wysokim stopniu złośliwości. Analiza wyników wykazała, że TRUBT-PDD w porównaniu z TURBT-WLD w sposób znamieny statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia guzów szczątkowych u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, a także w grupie chorych z nowotworem o wysokim stopniu złośliwości. W tym ostatnim przypadku istotną statystycznie różnicę wykazano w teście statystycznym stosowanym przez autorów publikacji (17% vs 37%; $p = 0,018$), natomiast nie potwierdzono jej w testach statystycznych wykorzystywanych do obliczania parametrów względnych i bezwzględnych, przy czym w takich sytuacjach za bardziej precyzyjne uznane zostały wyniki uzyskane przez autorów publikacji, którzy dysponowali danymi niezagregowanymi.

W obrębie każdej z powyżej opisanych podgrup przeprowadzono również dodatkowe analizy w warstwach w zależności od dodatkowych czynników warunkujących stopień zaawansowania i/lub stopień złośliwości, nie stwierdzając istotnej statystycznie interakcji w żadnym z analizowanych przypadków. Oznacza to, że analizowane podgrupy (o wysokim ryzyku nawrotu, o wysokim stopniu złośliwości) są homogenne pod względem uzyskiwanych efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem TURBT-PDD. Szczegółowe wyniki analizy w podgrupach zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 18.3.1).

Tabela 18.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do obecności guza resztkowego na podstawie Geavlete 2010

Grupa	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p ^a	G
o wysokim ryzyku nawrotu	6	8/72 (11)	20/64 (31)	0,36 [0,17; 0,75]	NNT = 5 [3; 16]	0,0001	W
o wysokim stopniu złośliwości	6	5/29 (17)	10/27 (37)	0,47 [0,18; 1,19]	-0,20 [-0,43; 0,03]	0,018	Ś

a) Wartość p raportowana przez autorów badania, obliczona na podstawie dwumianowego testu statystycznego.

6.1.4. Jakość życia

Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę jakości życia dla porównania PDD vs WLD.

6.1.5. Zgony

Dane dotyczące zgonów raportowano w trzech badaniach (Hermann 2011, O'Brien 2013, Stenzl 2010). Zgony odnotowano łącznie u 17 pacjentów z grupy TURBT-PDD i 6 pacjentów z grupy TURBT-WLD, w żadnym przypadku nie stwierdzono jednak ich związku z otrzymywaną terapią. Kumulacja ilościowa wskazała na istotny statystycznie wzrost ryzyka zgonu w grupie TURBT-PDD w porównaniu z grupą TURBT-WLD (Tabela 19). W Rozdz. 8.5 przeprowadzono szczegółową analizę ryzyka zgonu.

Tabela 19.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do zgonów

Badanie	OB [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH	G
Zgony							
Hermann 2011	12	5/112 (4)	0/118 (0)	11,58 [0,65; 207,10]	NNH = 22 [11; 302]	-	Ś
O'Brien 2013	12	7/97 (7)	1/88 (1)	6,35 [0,80; 50,60]	NNH = 16 [8; 210]	-	Ś
Stenzl 2010	9	5/421 (1)	5/381 (1)	0,90 [0,26; 3,10]	-0,00 [-0,02; 0,01]	-	Ś
Metaanaliza	9-12	17/630 (3)	6/587 (1)	2,51 [1,04; 6,09]	NNH = 59 [30; 694]	0,11	W

6.2. Wyniki skuteczności klinicznej w dłuższym horyzoncie czasowym

Dane w dłuższym horyzoncie czasowym (≥24 mies.) raportowano w 4 pracach. Okres obserwacji wynosił od 36 mies. w pracy Geavlete 2011 do 54 mies. w pracy Stenzl 2010.

W analizie ilościowej wykazano przewagę TURBT-PDD nad TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby odnotowanych po 24 jak również po 36-40 miesiącach obserwacji (odpowiednio po 2 i 3 latach). W dłuższym, 54-miesięcznym horyzoncie czasowym wykazano istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu wolnego od nawrotu w grupie TURBT-PDD w porównaniu z TURBT-WLD

(16,4 vs 9,6 mies.). Również odsetek pacjentów z nawrotem choroby w grupie TURBT-PDD był numerycznie niższy niż w ramieniu kontrolnym, aczkolwiek w tym ostatnim przypadku różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W trzech badaniach zaobserwowano ponadto, że pacjenci z ramienia TURBT-PDD rzadziej doświadczali progresji choroby niż chorzy z grupy TURBT-WLD, jednak różnica pomiędzy grupami również w tym przypadku nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej w żadnym z analizowanych punktów czasowych. Wydaje się, że z uwagi na niską częstość progresji choroby żadne z długoterminowych badań nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic pomiędzy TURBT-PDD a TURBT-WLD odnośnie tego parametru. W trakcie okresu obserwacji zgony raportowano u 41 chorych z grupy TURBT-PDD i u 44 z grupy TURBT-WLD, a zaobserwowana różnica nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

W badaniach Geavlete 2011 i Gkritsios 2013 przeprowadzono również analizę w warstwach, która wskazała, na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi subpopulacjami. Szczegółowe wyniki zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 18.3.1).

Tabela 20.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów i progresji choroby (dane długoterminowe)

Badanie	OB [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p	G
Nawrót choroby							
<i>Okres obserwacji: 2 lata</i>							
Geavlete 2011	24	39/125 (31)	52/114 (46)	0,68 [0,49; 0,95]	NNT = 7 [4; 46]	0,001	W
Gkritsios 2013	24	10/48 (21)	12/37 (32)	0,64 [0,31; 1,32]	-0,12 [-0,31; 0,07]	–	Ś
Metaanaliza	24	49/173 (28)	64/151 (42)	0,68 [0,50; 0,91]	NNT = 8 [5; 31]	0,88	W
<i>Okres obserwacji: 3 lata</i>							
Geavlete 2011	36	41/115 (36)	55/106 (52)	0,69 [0,51; 0,93]	NNT = 7 [4; 31]	IS	W
Gkritsios 2013	40	18/48 (38)	17/37 (46)	0,82 [0,49; 1,35]	-0,08 [-0,30; 0,13]	0,507	Ś
O'Brien 2013	36	32/86 (37)	36/82 (44)	0,85 [0,59; 1,22]	-0,07 [-0,22; 0,08]	–	Ś
Metaanaliza	36-40	91/249 (37)	108/225 (48)	0,76 [0,62; 0,94]	NNT = 9 [5; 39]	0,66	W
<i>Okres obserwacji: ≥4 lata</i>							
Geavlete 2011	48	47/115 (41)	62/106 (59)	0,70 [0,53; 0,92]	NNT = 6 [4; 22]	IS	W
Stenzl 2010	~54	158/255 (62)	178/261 (68)	0,91 [0,80; 1,03]	-0,06 [-0,14; 0,02]	BD	W
Metaanaliza	48-53	205/370 (55)	240/367 (65)	0,82 [0,63; 1,06]	-0,11 [-0,22; 0,002]	0,08	Ś
Progresja choroby							
<i>Okres obserwacji: 2 lata</i>							
Geavlete 2011	24	5/125 (4)	8/114 (7)	0,57 [0,19; 1,69]	-0,03 [-0,09; 0,03]	0,123	Ś
<i>Okres obserwacji: 3 lata</i>							
O'Brien 2013	36	3/97 (3)	4/88 (5)	0,68 [0,16; 2,96]	-0,01 [-0,07; 0,04]	0,61	Ś

Badanie	OB [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p	G
Okres obserwacji: ≥ 4 lata							
Stenzl 2010	~54	8/255 (3)	16/261 (6)	0,51 [0,22; 1,17]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,066	Ś
Zgony							
Okres obserwacji: 3 lata							
Gkritisios 2013	40	2/54 (4)	0/50 (0)	4,64 [0,23; 94,28]	0,04 [-0,03; 0,10]	BD	Ś
Okres obserwacji: 4 lata							
Stenzl 2010	~54	39/271 (14)	44/280 (16)	0,92 [0,62; 1,36]	-0,01 [-0,07; 0,05]	BD	Ś

Tabela 21.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do czasu do nawrotu choroby (dane długoterminowe)

Badanie	OB [mies.]	Nb	Mediana (zakres) [mies.]	Nk	Mediana (zakres) [mies.]	p/TH	G
Czas do nawrotu							
Stenzl 2010	~54	255	16,4 (11,8-25,00)	261	9,6 (7,00; 13,33)	0,04	Ś
Przeżycie wolne od nawrotu							
Gkritisios 2013	40	48	31 (20,4-41,6)	37	27 (13,1-40,9)	0,202	Ś

6.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

6.3.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Kumulacja ilościowa nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do utraty z badania, a także działań niepożądanych o charakterze ciężkim. W grupie TURBT-PDD wyższy był natomiast odsetek pacjentów doświadczających działań niepożądanych związanych z leczeniem, aczkolwiek ryzyko ciężkich zdarzeń uznanych za powiązane z leczeniem było już porównywalne w obu grupach (Tabela 22).

Analiza działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (w obu grupach) należały zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Szczegółowe zestawienie danych odnośnie ryzyka działań niepożądanych zamieszczono w Aneksie (Rozdz.18.3.3; Tabela 48, Tabela 49).

Tabela 22.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Badanie	OB [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	NNT/ RD [95%CI]	p/TH	G
AEs ogółem							
Hermann 2011	12	30/112 (27)	11/118 (9)	2,87 [1,51; 5,45]	NNH = 5 [3; 12]	ND	W
Stenzl 2010	9	202/421 (48)	193/381 (51)	0,95 [0,82; 1,09]	-0,03 [-0,10; 0,04]	ND	W
Metaanaliza	9–12	232/533 (44)	204/499 (41)	1,58 [0,52; 4,77]	0,07 [-0,13; 0,27]	<0,01	Ś
AEs związane z leczeniem							
Herman 2011	12	6/112 (5)	1/118 (1)	6,32 [0,77; 51,68]	NNH = 22 [11; 4247]	ND	Ś
O'Brien 2013	12	0/129 (0)	BD	ND	ND	ND	Ś
Stenzl 2010	9	33/421 (8)	0/381 (0)	60,65 [3,73; 986,43]	NNH = 12 [9; 19]	ND	W
Metaanaliza	9–12	39/533 (7)	1/499 (<1)	25,35 [4,83; 132,98]	NNH = 14 [10; 20]	0,15	W
AEs prowadzące do utraty z badania							
Herman 2011	12	4/112 (4)	0/118 (0)	9,48 [0,52; 174,05]	0,04 [-0,002; 0,07]	ND	Ś
Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	1/381 (<1)	0,90 [0,06; 14,42]	-0,00 [-0,01; 0,01]	ND	Ś
Metaanaliza	9–12	5/533 (1)	1/499 (<1)	3,62 [0,62; 21,18]	0,01 [-0,002; 0,02]	0,24	Ś
SAEs ogółem							
Herman 2011	12	12/112 (11)	4/118 (3)	3,16 [1,05; 9,51]	NNH = 13 [7; 136]	ND	W
Stenzl 2010	9	39/421 (9)	32/381 (8)	1,10 [0,71; 1,72]	0,01 [-0,03; 0,05]	ND	Ś
Metaanaliza	9–12	51/533 (10)	36/499 (7)	1,65 [0,60; 4,51]	0,04 [-0,03; 0,10]	0,08	Ś
SAEs związane z leczeniem							
Herman 2011	12	0/112 (0)	0/118 (0)	ND	ND	ND	Ś
Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	ND	Ś
Metaanaliza	9–12	1/533 (<1)	0/499 (0)	1,92 [0,17; 21,51]	0,00 [-0,005; 0,01]	0,79	Ś

6.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych

Analiza profilu bezpieczeństwa zabiegów z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej w oparciu o wyniki badań jednoramiennych wykazała, że ryzyko działań niepożądanych ogółem było stosunkowo wysokie (55%), natomiast zdarzenia związane z leczeniem, prowadzące do utraty z badania oraz mające charakter ciężki raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów (0–5%) (Tabela 23). Ocena profilu bezpieczeństwa uwzględniająca rodzaj zdarzenia niepożądanego wskazała, iż po zabiegu z użyciem procedury fotodynamicznej najczęściej ($\geq 10\%$) obserwowano wystąpienie takich działań niepożądanych jak: krwimocz (24%), skurcz pęcherza (14%), nudności (13%), ból poproceduralny (12%), ból pęcherza (10%), ból nieokreślony (10%), krwimocz ze

skrzepami (10%) oraz dysuria (10%). Szczegółowe zestawienie danych na temat działań niepożądanych zamieszczono w Aneksie (Rozdz.18.3.3; Tabela 50, Tabela 51).

Tabela 23.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla procedury fotodynamicznej w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem

Punkt końcowy	Badanie	PDD n/N (%)	Razem n/N (%)
AEs ogółem	Grossman/Fradet 2007	240/298 (81)	461/841 (55)
	Jichlinski 2003	40/52 (77)	
	Jocham 2005	47/162(29)	
	Lee 2012	0/30 (0)	
	Schmidbauer 2004	130/279 (47)	
	Witjes 2005	4/20 (20)	
AEs związane z leczeniem	Geavlete 2009	0/70 (0)	3/679 (<1)
	Jichlinski 2003	0/52 (0)	
	Jocham 2005	1/162 (1)	
	HeRo	0/96 (0)	
	Schmidbauer 2004	2/279 (1)	
	Witjes 2005	0/20 (0)	
AEs prowadzące do utraty z badania	Jocham 2005	1/162 (1)	1/162 (1)
SAEs ogółem	Grossman/Fradet 2007	20/298 (7)	38/759 (5)
	Jocham 2005	1/162 (1)	
	Schmidbauer 2004	17/279 (6)	
	Witjes 2005	0/20 (0)	
SAEs związane z leczeniem	Grossman/Fradet 2007	0/298 (0)	0/298 (0)

6.4. Wyniki trafności diagnostycznej (RCT i nRCT)

6.4.1. Czulość, swoistość oraz parametry powiązane

Ocenę trafności diagnostycznej przeprowadzono na podstawie 20 badań jednoramiennych oraz 6 badań RCT, uwzględniając w analizie zarówno dane odnoszące się do odsetka pacjentów ze zmianami, jak również do wyników biopsji (liczby zmian).

Dane skumulowane wskazują, iż zabiegi z wykorzystaniem PDD w porównaniu z zabiegami WLD cechują się wyższą czulością w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych, w tym również zmian CIS. W analizie dotyczącej odsetka pacjentów średnia czulość wykrywania zmian nowotworowych ogółem, ważona liczebnością próby, wynosiła 88% dla PDD oraz 67% dla WLD, natomiast wartość mediany wyników z 12 badań oszacowano na 96% oraz 76% odpowiednio dla PDD

i WLD. Zbliżone wyniki uzyskano również w analizie z podziałem na rodzaj nowotworu (tj. dla zmian CIS), a także w analizie uwzględniającej liczbę zmian (Tabela 24).

Swoistość PDD odnosząca się od odsetka pacjentów (*patient-level*) była porównywalna z wynikami uzyskanymi dla WLD w odniesieniu do wszystkich zmian nowotworowych, podczas gdy w przypadku zmian CIS obserwowano wyższą wartość tego parametru w grupie PDD. Średnia swoistość wykrywania zmian nowotworowych ogółem, ważona liczebnością próby, wynosiła 69% zarówno dla PDD jak i WLD, natomiast medianę wyników 7 badań oszacowano na 63% oraz 69% odpowiednio dla PDD i WLD. W przypadku zmian CIS swoistość PDD oszacowana na podstawie jednego badania była nawet wyższa niż w grupie WLD (82% vs 72%). Niższą swoistość PDD w porównaniu z WLD w odniesieniu do zmian ogółem obserwowano tylko w analizie uwzględniającej wyniki biopsji.

Szczegółowe wyniki analizy trafności diagnostycznej, w tym wyniki poszczególnych badań z podziałem na rodzaje zmian nowotworowych wraz z oceną wszystkich parametrów diagnostycznych, przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 18.3.2)

Tabela 24.
Średnie ważone wyniki czułości i swoistości dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT (w nawiasach podano wartości mediany)

Rodzaj zmian nowotworowych	Liczba badań	PDD		WLD	
		Czułość	Swoistość	Czułość	Swoistość
Analiza uwzględniająca wyniki pacjentów (<i>patient-level</i>)					
Zmiany ogółem	12	88% (96%)	69% (63%)	67% (76%)	69% (69%)
Zmiany CIS	11	86% (88%)	82%	71% (52%)	72%
Analiza uwzględniająca wyniki biopsji (<i>biopsy-level</i>)					
Zmiany ogółem	16	93% (98%)	50% (42%)	72% (72%)	65% (60%)
Zmiany CIS	12	91% (95%)	-	57% (61%)	-

Tabela 25.
Podsumowanie wyników dotyczących częstości wykrywania zmian nowotworowych w badaniach RCT

Badanie	P	Rodzaj zmian nowotworowych	PDD n/N (%)	WLD n/N (%)
Analiza uwzględniająca wyniki pacjentów (<i>patient-level</i>)				
Gkritsios 2013	↓	ogółem ^a	16/54 (30)	-
Hermann 2011	↔	ogółem	65/102 (64)	97/117 (83)
Stenzl 2010	↓	ogółem ^a	286/365 (78)	-
Analiza uwzględniająca wyniki biopsji (<i>biopsy-level</i>)				
Gkritsios 2013	↓	ogółem ^a	28/57 (49)	4/17 (24)
Hermann 2011	↔	ogółem	88/x	147/x
Stenzl 2010	↓	ogółem	868/1090 (80)	820/1090 (75)

P – porównanie: ↓ – porównanie PDD z WLD w obrębie tej samej grupy pacjentów, ↔ – porównanie PDD z WLD w obrębie dwóch różnych grup pacjentów.
a) Ta+T1.

6.4.2. Dodatkowe zmiany nowotworowe zidentyfikowane w trakcie zabiegów z wykorzystaniem PDD

Ocenę zdolności procedury fotodynamicznej do rozpoznawania dodatkowych zmian nowotworowych (tj. takich, których nie uwidoczniło metodą WLD) przeprowadzono na podstawie 14 badań jednoramiennych oraz 4 badań RCT. W oparciu o zebrane dane wykazano, iż procedura fotodynamiczna w porównaniu z WLD pozwala zidentyfikować zmiany nowotworowe ogółem dodatkowo u 25% pacjentów, natomiast zmiany typu CIS dodatkowo u 35% chorych (Tabela 26).

Szczegółowe wyniki dotyczące dodatkowych zmian nowotworowych zidentyfikowanych wyłącznie za pomocą procedury fotodynamicznej, w tym wyniki poszczególnych badań, zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 18.3.2).

Tabela 26.
Wyniki dotyczące dodatkowych zmian nowotworowych zidentyfikowanych wyłącznie za pomocą PDD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT

Rodzaj zmian nowotworowych	Liczba badań	Średnia ważona liczebnością próby	Mediana
Analiza uwzględniająca wyniki pacjentów (<i>patient-level</i>)			
Zmiany ogółem	14	25%	22%
Zmiany CIS	9	35%	34%

6.4.3. Wyniki fałszywie pozytywne

Prawdopodobieństwo uzyskania wyników fałszywie pozytywnych oceniono na podstawie 10 badań jednoramiennych oraz 3 badań RCT. Uwzględniono w analizie zarówno dane odnoszące się do odsetka pacjentów, jak i do liczby biopsji. Średni odsetek wyników fałszywie pozytywnych wynosił 33% dla zabiegów PDD oraz 27% dla WLD, natomiast oszacowane wartości median wynoszą odpowiednio 45% i 40% (Tabela 27). Najczęstszymi przyczynami wyników fałszywie pozytywnych były: obecność zmian zapalnych oraz zapalenie błony śluzowej pęcherza moczowego (*cystitis cystica*).

Analiza wyników badań RCT wskazuje, że w największym pod względem liczebnym badaniu (Stenzl 2010) odsetek fałszywie pozytywnych biopsji był porównywalny w obu grupach (12% vs 10%, odpowiednio dla PDD i WLD).

Szczegółowe wyniki analizy dotyczącej wyników fałszywie pozytywnych, w tym dane z poszczególnych badań, zamieszczono w Aneksie (Rozdz. 18.3.2).

Tabela 27.

Wyniki fałszywie pozytywne dla porównania zabiegów PDD z WLD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT

Rodzaj zmian nowotworowych	Liczba badań	PDD		WLD	
		N	(%)	N	(%)
Analiza uwzględniająca wyniki biopsji (<i>biopsy-level</i>)					
Zmiany ogółem	13	3039	33 (45)	2407	27 (40)

Dane zaprezentowano w postaci średniej ważonej (mediany).

Tabela 28.

Wyniki fałszywie pozytywne dla porównania zabiegów PDD z WLD – na podstawie badań RCT

Badanie	Zmiany nowotworowe	PDD		WLD n/N (%)
		PDD n/N (%)	WLD n/N (%)	
Wyniki fałszywie pozytywne – analiza uwzględniająca wyniki pacjentów (<i>patient-level</i>)				
Hermann 2011	Ogółem	25/102 (25)	8/102 (8)	19/117 (16)
Wyniki fałszywie pozytywne – analiza uwzględniająca wyniki biopsji (<i>biopsy-level</i>)				
Gkritisios 2013	Ogółem	29/57 (50)	13/17 (76)	17/21 (81)
Hermann 2011	Ogółem	171/406 (42)		75/232 (32)
Stenzl 2010	Ogółem	120/988 (12)	97/917 (11)	91/933 (10)

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W POPULACJI DOCELOWEJ

Dostępność dowodów naukowych dotyczących skuteczności PDD (HAL) uzupełniającej zabieg TURBT/re-TURBT w populacji docelowej jest ograniczona. Najbardziej zbliżone pod względem charakterystyki wyjściowej do populacji docelowej są populacje uwzględnione w dwóch badaniach (Dragoescu 2011 oraz Geavlete 2010). W pierwszej pracy z nich kwalifikowano wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem nienaciekającym mięśniówki RPM, niemniej w pracy tej brak jest informacji w jaki sposób zdiagnozowano RPM, a także czy choroba miała charakter wielogniskowy (≥ 3 ognisk), podczas gdy zgodnie z definicją populację docelową stanowią m.in. pacjenci z rozpoznaniem w cystoskopii diagnostycznej, nienaciekającym, wielogniskowym RPM.

Z kolei w drugiej pracy (Geavlete 2010) uwzględniono pacjentów zakwalifikowanych do zabiegu re-TURBT, niemniej re-TURBT wykonano w warunkach standardowych tj. w świetle białym, a jej celem była ocena wyników wcześniejszego zabiegu TURBT (z PDD lub WLD), przy czym przeprowadzono tam analizy w podgrupach, w tym u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotów. Wiadomo natomiast, że jedną z przyczyn wysokiego ryzyka nawrotów jest wielogniskowość zmian. [9, 36, 37]

Wyniki analizy statystycznej autorów pracy Dragoescu 2011 w populacji zbliżonej do populacji docelowej wskazują, że zastosowanie PDD (HAL) jako metody uzupełniającej zabieg TURBT w porównaniu do TURBT w warunkach standardowych przyczynia się do znamiennego statystycznie zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby w okresie obserwacji wynoszącym 12 mies. ($p = 0,0461$). Jednocześnie wspomniana przewaga zaznaczała się już po 3 mies. okresu obserwacji (Tabela 29). Nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do progresji choroby.

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów pracy Geavlete 2010 wskazują na istotną statystycznie przewagę TURBT–PDD nad TURBT–WLD. Przeprowadzona w podgrupach analiza wskazała na znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka zmian szczytkowych u pacjentów z nowotworami o wysokim stopniu nawrotu ($p = 0,0001$), z nowotworami o wysokiej złośliwości ($p = 0,018$), zmianami CIS ($p = 0,005$), zmianami pT1 ($p = 0,006$) oraz zmianami T1G3 ($p = 0,031$), jak również u pacjentów ze zmianami wielogniskowymi lub o dużych rozmiarach (>3 cm) ($p = 0,005$) (Tabela 31).

Tabela 29.
Podsumowanie wyników pracy Dragoescu 2011 dla porównania PDD z WLD

Punkt końcowy	OB. [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p ^a	G
Nawrót choroby	3	1/22 (5)	3/22 (14)	0,33 [0,04; 2,96]	-0,09 [-0,26; 0,08]	IS	Ś
	6	2/22 (9)	5/22 (23)	0,40 [0,09; 1,85]	-0,14 [-0,35; 0,08]	IS	Ś
	9	3/22 (14)	8/22 (36)	0,37 [0,11; 1,23]	-0,23 [-0,47; 0,02]	IS	Ś
	12	4/22 (18)	10/22 (45)	0,40 [0,15; 1,08]	NNT = 4 [2; 105]	0,0461	Ś

Punkt końcowy	OB. [mies.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p ^a	G
Progresja choroby	12	1/22 (5)	2/22 (9)	0,50 [0,05; 5,12]	-0,05 [-0,19; 0,10]	BD	Ś

a) Raportowane przez autorów badania

Tabela 30.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania PDD vs WLD w odniesieniu do obecności guza resztkowego na podstawie Geavlete 2010

Grupa	OB [tyg.]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p ^a	G
o wysokim ryzyku nawrotu	6	8/72 (11)	20/64 (31)	0,36 [0,17; 0,75]	NNT = 5 [3; 16]	0,0001	W
o wysokim stopniu złośliwości	6	5/29 (17)	10/27 (37)	0,47 [0,18; 1,19]	-0,20 [-0,43; 0,03]	0,018	Ś

a) Wartość p raportowana przez autorów badania, obliczona na podstawie dwumianowego testu statystycznego.

Tabela 31.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PDD z WLD w odniesieniu do guzów szczątkowych

Badanie	Grupa	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p ^a	p ^b
Pacjenci z RPM o wysokim ryzyku nawrotu							
Geavlete 2010	CIS	1/23 (4)	5/18 (28)	0,16 [0,02; 1,22]	NNT = 5 [3; 90]	0,005	0,660
	pTaG3	1/10 (10)	2/9 (22)	0,45 [0,05; 4,16]	-0,12 [-0,45; 0,21]	>0,05	
	pT1	6/39 (15)	13/37 (35)	0,44 [0,19; 1,03]	NNT = 6 [3; 154]	0,006	
	pT1G1	0/4 (0)	0/4 (0)	1,00 [0,02; 41,21]	0,00 [-0,37; 0,37]	>0,05	0,890
	pT1G2	2/16 (13)	5/15 (33)	0,38 [0,09; 1,65]	-0,21 [-0,50; 0,08]	>0,05	
	pT1G3	4/19 (21)	8/18 (44)	0,47 [0,17; 1,30]	-0,23 [-0,53; 0,06]	0,031	
Pacjenci z RPM o wysokim stopniu złośliwości							
Geavlete 2010	pTaG3	1/10 (10)	2/9 (22)	0,45 [0,05; 4,16]	-0,12 [-0,45; 0,21]	>0,05	0,972
	pT1G3	4/19 (21)	8/18 (44)	0,47 [0,17; 1,30]	-0,23 [-0,53; 0,06]	0,031	
Pacjenci z RPM w postaci zmian brodawkowatych							
Geavlete 2010	Pojedyncze guzy <3 cm	1/11 (9)	2/10 (20)	0,45 [0,05; 4,28]	-0,11 [-0,41; 0,19]	>0,05	0,985
	Guzy wieloogniskowe lub guzy >3 cm	6/38 (16)	13/36 (36)	0,44 [0,19; 1,03]	NNT = 5 [3; 124]	0,005	

a) Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami obliczona na podstawie dwumianowego testu statystycznego (raportowana przez autorów badania).

b) Wartość p dla interakcji pomiędzy podgrupami.

Podsumowując, przedstawione powyżej wyniki dotyczące skuteczności PDD (HAL) stanowiącej metodę uzupełniającą zabieg TURBT/re-TURBT wskazują na istotne korzyści z zastosowania metody w populacji zbliżonej do populacji docelowej. Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę profilu bezpieczeństwa, jak również ocenę trafności diagnostycznej w populacji docelowej.

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Poza analizą działań niepożądanych, opartą na wynikach badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego, dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa preparatu Hexvix. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków (MHRA),
- Australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (TGA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Ponadto dokonano poszerzonej analizy ryzyka zgonu oraz oceny profilu bezpieczeństwa w warunkach rutynowej praktyki klinicznej na podstawie danych postmarketingowych.

8.1. Alerty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych agencji i urzędów odnaleziono następujące komunikaty dotyczące bezpieczeństwa i jakości produktu leczniczego Hexvix:

- Alert URPL z lutego 2012 roku, w którym zaleca się ocenę wizualną przygotowanego roztworu preparatu Hexvix przed podaniem go pacjentowi. Wydanie powyższego zalecenia podyktowane było zastrzeżeniami dotyczącymi zapewnienia jakości i niespełnienia wymagań GMP w fabryce wytwarzającej preparat (*Ben Venue Laboratories*). **Jednocześnie poinformowano, że nie zidentyfikowano czynników, które mogłyby mieć negatywny wpływ na jakość i bezpieczeństwo preparatu Hexvix.** Ponadto do momentu wydania komunikatu GE Healthcare nie otrzymało żadnych zastrzeżeń od swoich odbiorców ani żadnych zgłoszeń o działaniach niepożądanych będących następstwem ewentualnego spadku jakości produktu. [130] Kolejny alert URPL z grudnia 2012 informuje o zmianie fabryki wytwarzającej preparat na *Patheon Italia*. Przed wypuszczeniem na rynek produktu Hexvix wyprodukowanego przez nowego wytwórcę, przeprowadzono trzymiesięczną kontrolę stabilności leku oraz potwierdzono zgodność produktu ze specyfikacją. W związku z powyższą informacją, komunikat wydany w lutym 2012 uznany został za nieaktualny. [131]

- Informacja brytyjskiej agencji MHRA z lutego 2012 roku o usunięciu preparatu Hexvix z listy leków będących pod specjalnym nadzorem farmakologicznym², na którą został wpisany w sierpniu 2009 roku. [133, 134]
- Komunikat FDA z marca 2014 roku dotyczący nieadekwatnego opisu skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Hexvix w materiałach informacyjnych dla pacjenta. Producent leku został zobowiązany do aktualizacji treści materiałów informacyjnych w taki sposób, by był on zgodny z obecnym stanem wiedzy. [135]

8.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystyce produktu leczniczego

W tabeli poniżej zawarto szczegółowe ostrzeżenia i środki ostrożności opisane w charakterystykach produktu leczniczego hexylu aminolewulinianu (preparaty Hexvix i Cysview), wykorzystywanych jako substancja fotouczulająca w ramach PDD (Tabela 32).

Tabela 32.
Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące hexylu aminolewulinianu zawarte w ChPL

Substancja czynna	Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
Hexyl aminolewulinianu	Hexvix [136]	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne/anafilaktoidalne, • Brak danych na temat skutków ponownego użycia preparatu u chorych na RPM, • Ryzyko miejscowego działania toksycznego po naświetlaniu chorych z zapaleniem pęcherza moczowego, • Ryzyko otrzymania wyniku fałszywie pozytywnego u chorych z zapaleniem pęcherza moczowego oraz u chorych po niedawno przeprowadzonych zabiegach chirurgicznych na pęcherzu.
	Cysview [137]	<ul style="list-style-type: none"> • Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne, • Brak danych na temat skutków ponownego użycia preparatu u chorych na RPM, • Ryzyko niewykrycia wszystkich zmian, w tym złośliwych, w przypadku przeprowadzenia zabiegu tylko w świetle niebieskim, • Ryzyko otrzymania wyniku fałszywie pozytywnego u chorych z zapaleniem pęcherza moczowego, u chorych po niedawno przeprowadzonych zabiegach chirurgicznych na pęcherzu, przy obecności moczu i/lub krwi w pęcherzu w czasie badania.

8.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie danych postmarketingowych

W okresie od września 2004 roku – kiedy Hexvix został po raz pierwszy wprowadzony na rynek – do czerwca 2013 roku, przeprowadzono >200 000 zabiegów diagnostyczno-terapeutycznych z wykorzystaniem preparatu Hexvix u pacjentów z 28 krajów Europy oraz Stanów Zjednoczonych. W tym czasie podmiot odpowiedzialny otrzymał 27 zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych związanych z użyciem preparatu Hexvix. Wśród nich raportowano 2 przypadki reakcji anafilaktoidalnych oraz 2 inne przypadki nadwrażliwości w przypadku, których potencjalnego związku z zastosowaniem preparatu Hexvix nie można było wykluczyć. [74, 130] Wyżej wymienione reakcje

²Na listę leków będących pod specjalnym nadzorem farmakologicznym wpisywane są wszystkie nowo zarejestrowane preparaty celem długoterminowej oceny profilu bezpieczeństwa. Czas nadzoru wynosi min. 2 lata i trwa do momentu potwierdzenia bezpieczeństwa danego preparatu. [132]

anafilaktoidalne wystąpiły u odpowiednio u 69- i 71-letniego pacjenta bezpośrednio po instylacji HAL. [138]

Szczegółowe dane na temat rodzaju raportowanych zdarzeń niepożądanych dostępne są z okresu od 17 września 2004 roku do 30 września 2009 roku (57 tys. pacjentów). W tym czasie odnotowano łącznie 20 różnych rodzajów AEs, które wystąpiły u 14 pacjentów. Najczęściej obserwowano zdarzenia związane z zaburzeniem czynności nerek i dróg moczowych (n = 6), spośród których wszystkie zakwalifikowano jako SAEs. Odnotowano także przypadki wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (n = 1 – jeden z przypadków opisywanych powyżej), duszności (n = 1) i plamicy naczyniowej przebiegającej z martwicą skóry (n = 1). Szczegółowe zestawienie danych na temat działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Hexvix zamieszczono w Aneksie (Rodz.18.3.3, Tabela 52). [76]

8.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczącej wielokrotnego stosowania hexylu aminolewulinianu

Nienaciekający mięśniówki RPM charakteryzuje się wysoką skłonnością do nawrotu oraz progresji do stadiów naciekających mięśniówkę pęcherza. Z tego względu wiele uwagi przykładana jest do identyfikacji wszystkich zmian nowotworowych oraz precyzyjnemu ich usunięciu podczas zabiegu TURBT. Ponadto zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej, u pacjentów po zabiegu TURBT zaleca się wykonanie tzw. kontrolnych cystoskopii a jeśli to wskazane re-TRUBT. [9, 139–142] Uwzględniając przebieg naturalny choroby oraz aktualne zalecenia praktyki klinicznej oczywistym wydaje się konieczność wielokrotnego podawania pacjentom preparatu Hexvix w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Dotychczas nie przeprowadzono badań zaprojektowanych do oceny bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania preparatu Hexvix, niemniej dostępne są dane pochodzące z badań o dłuższym okresie obserwacji, jak również dane postmarketingowe, które opisano w pracy Witjes 2014. [130] W przypadku badań o dłuższym okresie obserwacji (Stenzl 2010) łącznie 39 pacjentów poddanych zostało co najmniej dwukrotnej ekspozycji na HAL i u żadnego z nich nie obserwowano działań niepożądanych wskazujących na anafilaksję. Obserwacje te potwierdzają także doniesienia postmarketingowe pochodzące z 3 szpitali (2 ośrodki niemieckie, 1 ośrodek brytyjski), obejmujące 210 pacjentów, z co najmniej dwukrotną ekspozycją na HAL, w przypadku których również nie odnotowano żadnych reakcji anafilaktycznych. [130]

8.5. Wyniki szczegółowej analizy ryzyka zgonu

Analiza ryzyka zgonu przeprowadzona w ramach niniejszej analizy klinicznej na podstawie badań RCT wskazała na zwiększone ryzyko zgonu w grupie TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD w okresie obserwacji wynoszącym do 12 mies. (RR = 2,51 [1,04; 6,09]; NNT = 59 [30; 694]) (Rozdz.

6.1.5). Jednocześnie autorzy prac (Hermann 2011, Stenzl 2010, O'Brien 2013), w których raportowano dane nt. zgonów deklarowali **brak związku pomiędzy zastosowaniem TURBT-PDD (HAL) a zgonem**. [78, 83, 92] Z tego względu zdecydowano o przeprowadzeniu poszerzonej analizy ryzyka zgonu. W tym celu poszukiwano szczegółowych informacji na temat czasu, przyczyny raportowanych zgonów oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów, a także dokonano oceny sposobu prezentacji wyników w poszczególnych pracach.

Szczegółowe dane nt. zgonów dostępne były w dwóch (Hermann 2011, Stenzl 2010) spośród trzech ww. randomizowanych prób klinicznych. Analiza ryzyka zgonów wykazała, że większość raportowanych przypadków miała miejsce po 30 dniach od wykonania zabiegu TURBT z wykorzystaniem metody PDD (HAL) i dotyczyła przede wszystkim pacjentów w podeszłym wieku (większość ≥ 70 r.ż.) (Tabela 33). Do najczęściej raportowanych przyczyn zgonów należały zdarzenia sercowo-naczyniowe (4 na 10 przypadków) (Tabela 33). Należy podkreślić fakt, iż RPM to choroba, dla której największą zapadalność obserwuje się po 50 r.ż., z wyraźnym szczytem przypadającym na okres pomiędzy 60. a 64. r.ż. (Rozdz.2.2), w związku, z czym wielu pacjentów z racji wieku obciążona jest dodatkowymi schorzeniami internistycznymi i neurologicznymi, wymagającymi stosowania przewlekłej terapii. [143] Zgodnie z informacjami zawartymi w pracy Witjies 2014 stopień obciążenia chorobami sercowo-naczyniowymi w badaniach dla HAL wahał się między 31% a 51% populacji poszczególnych prac. [130] Dlatego wydaje się, iż raportowane zgony były zasadniczo następstwem obecności dodatkowych schorzeń.

Dokonując interpretacji wyników dotyczących ryzyka zgonu należy uwzględnić również fakt, iż żadne z badań raportujących liczbę zgonów nie zostało zaprojektowane do oceny tego typu zdarzeń. W przypadku dwóch prac (Hermann 2011, O'Brien 2013) wynik analizy statystycznej był niejednoznaczny, tj. parametr względny wskazywał na brak istotnych statystycznie różnic (RR) a parametr bezwzględny (NNT) na statystycznie znamiennej wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w przypadku zastosowania TURBT-PDD (HAL) (Tabela 19). Obie prace to odpowiednio jedno- lub dwuośrodkowe próby kliniczne ze stosunkowo niewielką liczebnie populacją (<250 pacjentów). Ponadto w badaniu O'Brien 2013 obserwowano znaczną utratę pacjentów z badania, która wprawdzie była porównywalna w obu grupach (25% vs 27%), niemniej jednoznaczna ocena jej wpływu na porównywalność grup w procesie randomizacji nie jest możliwa. W świetle ww. argumentów najbardziej wiarygodne wydają się wyniki badania Stenzl 2010, które stanowiło wielośrodkową próbę kliniczną przeprowadzoną na populacji liczącej łącznie 814 pacjentów. W przypadku badania Stenzl 2010 w analizie bezpieczeństwa w ramieniu PDD (HAL) uwzględniono nie tylko pacjentów przypisanych do tej grupy na drodze randomizacji, ale również pacjentów treningowych (35 pacjentów), którzy jako pierwsi zostali zrekrutowani w ośrodku, w którym dotychczas nie wykonywano zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL). Ponadto w badaniu Stenzl 2010 dokonano oceny ryzyka zgonu nie tylko w krótkim okresie obserwacji (9 mies.) ale również w dłuższym horyzoncie czasowym (4,5 roku) w obu przypadkach wykazując brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą TURBT-PDD (HAL) oraz TURBT-WLD.

Podsumowując, szczegółowa analiza ryzyka zgonów wskazuje, na brak związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy wystąpieniem zgonu a zastosowaniem TURBT-PDD (HAL), ponadto ze względu na zidentyfikowane ograniczenia metodologiczne w odniesieniu do poszczególnych prac zalecana jest ostrożność przy wyciąganiu wniosków. Z tego względu przeprowadzenie dalszych badań na dużych liczebnie próbach oraz w odpowiednim horyzoncie czasowym pozwoli określić rzeczywiste korzyści ze stosowania PDD u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem RPM.

Tabela 33.
Szczegółowa analiza przyczyn zgonów w badaniach Hermann 2011, Stenzl 2010 i O'Brien 2013 [75, 78, 83, 92]

Badanie	Grupa	Wiek	Płeć	Czas do zgonu od wykonania TURBT [dni]	Przyczyna zgonu
Hermann 2011	PDD (HAL)	96	M	60	Zapalenie płuc*
	PDD (HAL)	85	F	61	Pęknięcie tętniaka aorty*
	PDD (HAL)	87	M	144	Zgon z przyczyn sercowych*
	PDD (HAL)	92	M	223	Azotemia*
	PDD (HAL)	82	M	330	Rak przetyku*
O'Brien 2013	PDD (HAL)	2 zgony		do 3 mies.	BD*
	PDD (HAL)	5 zgonów		3-12 mies.	BD*
	WLD	1 zgon		do 3 mies.	BD*
Stenzl 2010	PDD (HAL)	64	M	3	Rak przejściowo nabłonkowy*
	PDD (HAL)	84	M	9	Zastoinowa niewydolność serca*
	PDD (HAL)	76	M	32	Zawał serca*
	PDD (HAL)	78	M	95	Zapalenie płuc*
	PDD (HAL)	71	M	108	Nie określono*
	WLD	BD	BD	BD	BD
	WLD	76	M	33	Zawał serca*
	WLD	79	M	82	Ogólne pogorszenie zdrowia*
	WLD	81	M	195	Asthenia*
WLD	90	M	208	Nie określono*	

* Nie stwierdzono związku pomiędzy terapią a wystąpieniem zgonu

9. OPRACOWANIA WTÓRNE

W wyniku dodatkowego przeszukania baz informacji medycznej oraz sieci Internet zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych. W odnalezionych opracowaniach wtórnych dokonano oceny trafności diagnostycznej oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej w porównaniu z zabiegami przeprowadzanymi w świetle białym w populacji pacjentów z RPM lub jego podejrzeniem. W sześciu pracach uwzględniano badania dotyczące procedury fotodynamicznej, bez względu na rodzaj stosowanego preparatu, jako związku fotoczułającego (HAL, ALA, hiperycyna). Jedną ze zidentyfikowanych prac był przegląd systematyczny Jabłonowski 2013, będący publikacją opracowaną na podstawie wyników poprzedniej wersji Analizy Klinicznej opracowanej przez HTA Consulting dla Ipsen Polska w 2012 roku. [144] W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów zakwalifikowanych opracowań wtórnych (Tabela 34).

Tabela 34.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Burger 2013 [145]	PDD (HAL) vs WLD	<p>Populacja: Pacjenci z podejrzeniem RPM lub z RPM nienaciekającym mięśniówki.</p> <p>Metodyka: badania prospektywne, z konsekwentnym doбором pacjentów Okres obserwacji: bd Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, The Cochrane Library, clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, icmje.org, kontakt z autorami poszczególnych prac celem uzyskania danych surowych / (VII 2011)</p> <p>Analiza danych: ilościowa, jakościowa</p>	<p>Trafność diagnostyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykrywanie dodatkowych zmian nowotworowych/ CIS Ta/T1 oraz CIS. <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko nawrotu. 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 9^a RCT/nRCT / (2212)</p> <p>Wnioski autorów: Wykazano istotną statystycznie przewagę PDD (HAL) nad WLD w odniesieniu do zdolności wykrywania dodatkowych zmian Ta oraz CIS. Dodatkowa analiza w podgrupach wykazała przewagę PDD (HAL) nad WLD w wykrywaniu zmian Ta zarówno w u pacjentów z pierwotnym, jak i wtórnym RPM oraz u pacjentów z RPM o umiarkowanym i wysokim ryzyku. Różnica pomiędzy PDD (HAL) a WLD w wykrywaniu zmian CIS była istotna statystycznie zarówno w u pacjentów z pierwotnym, jak i wtórnym RPM. Wykazano, że PDD(HAL) umożliwia wykrycie zmian Ta/T1 dodatkowo u 25% pacjentów, a zmian CIS u 27% pacjentów. Nie wykazano wpływu wcześniejszej terapii dopęcherzowej na detekcję zmian nowotworowych. Wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD (HAL) nad TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby do 12 mies. (p = 0,006), a obserwowany efekt utrzymywał się także w analizowanych podgrupach, tj. wśród pacjentów z T1/CIS, Ta oraz pacjentów z RPM o wysokim i niskim ryzyku). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TRUBT-PDD (HAL) a TURBT-WLD w odniesieniu do czasu do wystąpienia nawrotu.</p> <p>Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odległa w czasie data wyszukiwania badań, • nie uwzględniono wszystkich dostępnych doniesień naukowych na dzień wyszukiwania (wykluczono prace, dla których nie uzyskano danych surowych, pomimo że były dostępne w publikacji dane zagregowane).
Cordeiro 2013 [146]	PDD (HAL/ALA /hipercycyna) vs WLD	<p>Populacja: Pacjenci z podejrzeniem RPM lub z potwierdzonym RPM nienaciekającym mięśniówki.</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT (>40 pacjentów), metaanalizy, przeglądy systematyczne, Okres obserwacji: bd Przeszukane bazy / (limit czasowy):</p>	<p>Trafność diagnostyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość, • swoistość. <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność guza szczątkowego, • ryzyko nawrotu, • przeżycie wolne od nawrotu, 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 28 RCT/nRCT i 6 przeglądów systematycznych/ metaanaliz / (nd)</p> <p>Wnioski autorów: Wykazano wyższą czułość PDD w porównaniu z WLD w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych, w tym zmian typu CIS. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między HAL i ALA w odniesieniu do</p>

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
		<p>MEDLINE, EMBASE, referencje opublikowanych prac poglądowych / (VII 2012)</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji, • AEs. 	<p>specyficzności wykrywania zmian nowotworowych. Wykazano przewagę TURBT-PDD (HAL) nad WLD w odniesieniu ryzyka nawrotu (OB: 9 mies.) oraz przeżycia wolnego od nawrotu (OB: ~55 mies.). Wykazano, że PDD jest dobrze tolerowany oraz posiada zbliżony profil bezpieczeństwa do WLD.</p> <p>Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analiza wyników dla PDD, bez względu na rodzaj fotouczulacza.
<p>Jabłonowski 2013 [144]</p>	<p>PDD (HAL) vs WLD</p>	<p><i>Publikacja na podstawie wyników wcześniejszej wersji niniejszej Analizy Klinicznej (opracowanej w 2012 roku).</i></p>		
<p>Kausch 2010 [147]</p>	<p>PDD (HAL/ALA) vs WLD</p>	<p>Populacja: Pacjenci z podejrzeniem RPM lub z RPM nienaciekającym mięśniówki.</p> <p>Metodyka: nRCT / RCT, Okres obserwacji: bd.</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, CancerLit, ClinicalTrials.gov / (I 2009)</p> <p>American Society of Clinical Oncology, The American Urological Association, EAU, Deutsche Gesellschaft für Urologie, European Urology and Journal of Urology / (VI 2009)</p> <p>Analiza danych: ilościowa, jakościowa</p>	<p>Trafność diagnostyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wykrywanie dodatkowych zmian nowotworowych (ogółem i CIS), • wyniki fałszywie pozytywne, • swoistość. <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność guza szczątkowego, • czas do nawrotu, • przeżycie wolne od nawrotu. 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): TD: 1 RCT i 11 nRCT / (1559) Sk: 5 RCT / (1148)</p> <p>Wnioski autorów: PDD cechuje się większą zdolnością do wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych, w tym zmian CIS. Szansa pozostawienia guza szczątkowego po TURBT jest istotnie niższa w grupie PDD niż w grupie WLD, a przeżycie wolne od nawrotu jest wyższe w grupie TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD.</p> <p>Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odległa w czasie data wyszukiwania badań, • analiza wyników dla PDD bez względu na rodzaj fotouczulacza.
<p>Mowatt 2010 [148]</p>	<p>PDD (HAL/ALA/hipercyna) vs WLD</p>	<p>Populacja: Pacjenci z podejrzeniem RPM lub RPM nienaciekającym mięśniówki.</p> <p>Metodyka: nRCT/RCT, Okres obserwacji: bd.</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, Science Citation Index, BIOSIS, CENTRAL, HMIC, CDSR, DARE, HTA database, Medion, NRR, CCT, ClinicalTrial.gov, WHO International Clinical Trials Registry/ (2008)</p> <p>Analiza danych: ilościowa, jakościowa</p>	<p>Trafność diagnostyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czułość, • swoistość, • PPV i NPV, • LR(+) i LR(-). <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • obecność guza szczątkowego, • ryzyko nawrotu, • czas do nawrotu, • progresja, • AEs. 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): TD: 1 RCT i 26 nRCT / (2949) Sk i Bp: 4 RCT/ 709</p> <p>Wnioski autorów: Wykazano wyższą czułość i niższą swoistość PDD w porównaniu z WLD w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych, zmian złośliwych i zmian o wysokim ryzyku nawrotu i progresji, w tym CIS. Wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD nad TURBT-WLD w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu po 24 mies. oraz obecności guzów szczątkowych po TURBT.</p> <p>Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odległa w czasie data wyszukiwania badań, • analiza wyników dla PDD bez względu na rodzaj fotouczulacza.

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
Richards 2014 [149]	PDD (HAL) vs WLD	<p>Populacja: Pacjenci z RPM nienaciekającym mięśniówki.</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT Okres obserwacji: bd</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, The Cochrane Library, referencje włączonych badań / (IX 2008–IX 2013)</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p>	<p>Trafność diagnostyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykrywanie dodatkowych zmian nowotworowych. <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność guza szczątkowego, ryzyko nawrotu, progresja, AEs. 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): bd (42 publikacje) / (bd)</p> <p>Wnioski autorów: PDD (HAL) umożliwiło wykrycie ≥ 1 dodatkowej zmiany Ta/T1 u 16% pacjentów oraz zmian CIS u 46% pacjentów. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy PDD (HAL) a WLD w odniesieniu do częstości uzyskiwania wyników fałszywie pozytywnych. PDD (HAL) w porównaniu z WLD istotnie statystycznie wydłuża czas do nawrotu (16,4 vs 9,4 mies.; $p = 0,04$). Obserwowano trend wskazujący na zmniejszenie ryzyka progresji do nowotworu naciekającego RPM wśród pacjentów poddanych PDD (HAL) w porównaniu z pacjentami po WLD.</p> <p>Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> analiza jakościowa
Rink 2013 [150]	PDD (HAL/ALA) vs WLD	<p>Populacja: Pacjenci z RPM nienaciekającym mięśniówki.</p> <p>Metodyka: wszystkie typy badań z wyjątkiem opisów przypadków. Okres obserwacji: bd</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, referencje włączonych badań / (X 2012)</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p>	<p>Trafność diagnostyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykrywanie zmian nowotworowych. <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność guza szczątkowego, ryzyko nawrotu, przeżycie wolne od nawrotów, AE. 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 44 / 8740</p> <p>Wnioski autorów: Wykazano przewagę PDD w porównaniu z WLD w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych, w tym CIS. PDD w porównaniu z WLD redukuje liczbę guzów szczątkowych oraz zwiększa przeżycie wolne od nawrotu (zarówno w krótszym jak i dłuższym horyzoncie czasowym). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy PDD nad WLD w odniesieniu do progresji nowotworu do RPM naciekającego mięśniówkę.</p> <p>Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> analiza wyników dla PDD bez względu na rodzaj fotoczulacza. analiza jakościowa
Shen 2012 [151]	PDD (HAL/ALA) vs WLD	<p>Populacja: Pacjenci z podejrzeniem RPM lub z RPM nienaciekającym mięśniówki.</p> <p>Metodyka: RCT, Okres obserwacji: bd.</p> <p>Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL, CDSR) / (IV 2011)</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p>	<p>Trafność diagnostyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> trafność diagnostyczna, wyniki fałszywie pozytywne, <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> obecność guza szczątkowego, przeżycie wolne od nawrotu, przeżycie wolne od progresji, AEs. 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 14 RCT/ (4078)</p> <p>Wnioski autorów: Nie stwierdzono istotnej statystycznie przewagi PDD nad WLD w odniesieniu do oceny trafności diagnostycznej, przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia wolnego od progresji choroby. Wykazano znamienne statystycznie przewagę PDD nad WLD w odniesieniu do obecności guza szczątkowego po zabiegu TURBT.</p> <p>Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> odległa w czasie data wyszukiwania badań, analiza badań niespełniających kryteriów włączenia

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
				<p>(Burger 2009) oraz liczne błędy w zakresie ekstrakcji danych z badań pierwotnych [152]</p> <ul style="list-style-type: none"> kumulacja ilościowa wyników badań niezależnie od sposobu ich raportowania (<i>patient-level, biopsy-level</i>), analiza wyników dla PDD, bez względu na rodzaj fotouczulacza.
<p>Yang 2014 [153]</p>	<p>PDD (HAL) vs WLD</p>	<p>Populacja: Pacjenci z podejrzeniem RPM. Metodyka: bd Okres obserwacji: bd Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, referencje włączonych badań, rejestry badań klinicznych, kontakt z podmiotami odpowiedzialnymi za lek / (IX 2013) Analiza danych: jakościowa</p>	<p>Trafność diagnostyczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> czułość, swoistość, wyniki fałszywie pozytywne, dotychczasowe zmiany nowotworowe, <p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko nawrotu, przeżycie wolne od nawrotów, AEs. 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 10 RCT/nRCT / (bd) Wnioski autorów: Wykazano istotnie statystycznie wyższą czułość i swoistość PDD (HAL) w porównaniu z WLD w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych na poziomie analizy uwzględniającej wyniki biopsji. Nie stwierdzono różnic pomiędzy PDD (HAL) a WLD w zakresie czułości i swoistości na poziomie analizy uwzględniającej wyniki pacjentów. PDD (HAL). PDD w porównaniu do WLD istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia dodatkowych zmian nowotworowych, a także zmian CIS. Wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD (HAL) nad WLD w odniesieniu do częstości nawrotów oraz przeżycia wolnego od nawrotów. Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> analiza jakościowa
<p>Yuan 2013 [154]</p>	<p>PDD (HAL/ALA) vs WLD</p>	<p>Populacja: Pacjenci z podejrzeniem lub z rozpoznaniem RPM nienaciekającym mięśniówki. Metodyka: RCT Okres obserwacji: bd Przeszukane bazy / (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, American Society of Clinical Oncology, European Association of Urology, American Urological Association, referencje włączonych badań / (1996–X 2012) Analiza danych: ilościowa, jakościowa</p>	<p>Skuteczność i bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko nawrotu, przeżycie wolne od nawrotu, czas do pierwszego nawrotu, progresja. 	<p>Liczba badań / (liczba pacjentów): 12 RCT / (2258) Wnioski autorów: Wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT-PDD nad TURBT- WLD w odniesieniu do częstości nawrotów, jak również przeżycia wolnego od nawrotu w 1 i 2 roku po zabiegu. Dodatkowa analiza w podgrupach (z uwzględnieniem rodzaju fotouczulacza) wykazała znaczącą statystycznie przewagę TURBT-PDD (HAL) nad TURBT-WLD w zakresie częstości nawrotów oraz przeżycia wolnego od nawrotu po roku od zabiegu. Czas do nawrotu był dłuższy w grupie TURBT-PDD aniżeli w grupie TURBT-WLD. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TURBT-PDD a TURBT-WLD w odniesieniu do progresji nowotworu do RPM naciekającego mięśniówkę. Zidentyfikowane ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> odległa w czasie data wyszukiwania badań, błędy w zakresie obliczeń (dane raportowane przez

Autor	Porównanie	Metodyka	Punkty końcowe	Wyniki przeglądu
				autorów poszczególnych prac w postaci median traktowano jak średnie; np. czas do nawrotu).

OB – Okres obserwacji.

a) Zidentyfikowano 10 badań, jednakże autorzy jednej z prac odmówili przekazania danych surowych i z tego względu w analizie uwzględniono wyłącznie wyniki pacjentów pochodzące z 9 badań.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

10.1. Populacja ogólna

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że TURBT-PDD w porównaniu z TURBT-WLD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu choroby zarówno w krótkim, jak również długim horyzoncie czasowym, a także wydłuża czas do wystąpienia nawrotu. Zastosowanie PDD zamiast WLD w trakcie zabiegu TURBT w sposób istotny statystycznie redukowało ryzyko obecności guza szczątkowego w populacji pacjentów z RPM o wysokim ryzyku nawrotu oraz o wysokim stopniu złośliwości. Ponadto w grupie poddanej TURBT-PDD numerycznie niższy był odsetek pacjentów z progresją do stadium naciekającego mięśniówkę pęcherza moczowego, przy czym obserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. W badaniach z okresem obserwacji do 12 miesięcy raportowano wyższy odsetek zgonów w grupie TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD, jednakże obserwacji tych nie potwierdzono w badaniach z dłuższym horyzontem czasowym, tj. ≥ 3 lat. Ponadto żaden z analizowanych zgonów nie został uznany przez badaczy za związany z otrzymywanym leczeniem - zastosowaniem PDD.

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy TURBT-PDD a TRUBT-WLD odnośnie działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, a także działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania. Pacjenci, u których zastosowano PDD częściej niż pacjenci poddani WLD doświadczali działań niepożądanych związanych z leczeniem, przy czym rzadko miały one charakter ciężki. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały: zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W badaniach postmarketingowych odnotowano dwa przypadki reakcji anafilaktoidalnych oraz 2 przypadki nadwrażliwości (na >200 tys. podań).

Trafność diagnostyczna

Zabiegi z wykorzystaniem PDD w porównaniu z zabiegami WLD cechują się wyższą czułością w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych ogółem, w tym także zmian CIS, co zostało potwierdzone zarówno w analizie uwzględniającej wyniki dotyczące odsetka pacjentów (*patient-level*), jak również wyniki biopsji (*biopsy-level*). Swoistość zabiegów PDD odnosząca się do odsetka pacjentów (*patient-level*) była porównywalna z zabiegami WLD w zakresie wykrywania zmian nowotworowych ogółem oraz wyższa w wykrywaniu zmian CIS. Niższą swoistość zabiegów PDD w porównaniu do standardowej techniki obserwowano jedynie w analizie uwzględniającej wyniki

biopsji (*biopsy-level*). Zastosowanie podczas zabiegów PDD pozwalało zwiększyć odsetek pacjentów, u których wykrywano zmiany nowotworowe ogółem (o 25%) oraz zmiany CIS (o 35%).

Tabela 35.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej

Obszar analizy / punkt końcowy		Liczba i typ badań	Wynik porównania PDD vs WLD	
Skuteczność kliniczna	Nawrót choroby	3 mies.	6 RCT RR = 0,74 [0,61; 0,91]	
		6 mies.	3 RCT RR = 0,82 [0,68; 0,97]	
		9 mies.	4 RCT RR = 0,79 [0,68; 0,92]	
		12 mies.	5 RCT 0,70 [0,55; 0,89]	
	Progresja choroby	9–18 mies.	4 RCT RR = 0,57 [0,26; 1,26]	
	Guzy szczątkowe	o wysokim ryzyku nawrotu	1 RCT RR = 0,36 [0,17; 0,75]	
		o wysokim stopniu złośliwości	1 RCT p = 0,018 ^a	
	Jakość życia	–	–	
Zgony	3 RCT	RR = 2,51 [1,04; 6,09]		
Analiza uwzględniająca wyniki pacjentów (patient-level)				
Trafnosć diagnostyczna	Czułość	Zmiany ogółem	2 RCT, 9 nRCT 88% vs 67%	
		CIS	2 RCT, 9 nRCT 86% vs 71%	
	Swoistość	Zmiany ogółem	9 nRCT 69% vs 69%	
		CIS	1 nRCT 82% vs 72%	
	Dodatkowe zmiany w PDD	Zmiany ogółem	4 RCT, 10 nRCT 25%	
		CIS	2 RCT, 7 nRCT 35%	
	Analiza uwzględniająca wyniki biopsji (biopsy-level)			
	Czułość	Zmiany ogółem	3 RCT, 12 nRCT 93% vs 72%	
		CIS	1 RCT, 11 nRCT 91% vs 57%	
	Swoistość	Zmiany ogółem	11 nRCT 50% vs 65%	
CIS		– –		
Wyniki fałszywie pozytywne	Ogółem	3 RCT, 10 nRCT 33% vs 27%		
Bezpieczeństwo	AEs ogółem	≤12 mies.	2 RCT RR = 1,58 [0,52; 4,77]	
	AEs związane z leczeniem	≤12 mies.	2 RCT RR = 25,35 [4,83; 132,98]	
	AEs prowadzące do utraty z badania	≤12 mies.	2 RCT RR = 3,62 [0,62; 21,18]	
	SAEs ogółem	≤12 mies.	2 RCT RR = 1,65 [0,60; 4,51]	
	SAEs związane z leczeniem	≤12 mies.	2 RCT RR = 1,92 [0,17; 21,51]	

a) Wartość p raportowana przez autorów badania.

10.2. Populacja docelowa

Na podstawie danych uzyskanych z badań przeprowadzonych na populacji o zbliżonej charakterystyce do populacji docelowej wykazano istotną statystycznie przewagę TURBT z PDD (HAL) nad TURBT-WLD w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby w 12-miesięcznym

okresie obserwacji. Przeprowadzona w podgrupach analiza wskazała na znamienne statystycznie zmniejszenie ryzyka zmian szczątkowych u pacjentów z nowotworami o wysokim stopniu nawrotu, z nowotworami o wysokiej złośliwości, zmianami CIS, zmianami pT1, zmianami T1G3, jak również u pacjentów ze zmianami wielogniskowymi lub o dużych rozmiarach (>3 cm). Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę profilu bezpieczeństwa jak również ocenę trafności diagnostycznej. Niemniej dane zebrane dla populacji ogólnej wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa TURBT-PDD z wykorzystaniem preparatu Hexvix i wydaje się, że profil ten w populacji docelowej powinien być zbliżony. Podobnie w przypadku oceny trafności diagnostycznej procedury fotodynamicznej w populacji docelowej należy się spodziewać analogicznych wyników jak w populacji ogólnej.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Ograniczenia wynikające z zastrzeżeń metodologicznych do prac zakwalifikowanych do oceny skuteczności klinicznej. Poszczególne prace różniły się pod względem ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w zakresie opisu metody randomizacji, ukrycia kodu alokacji czy kompletności obserwacji. W przypadku niektórych prac raportowano wysoki odsetek pacjentów utraconych z badania – pomimo tego uzyskane rezultaty w poszczególnych pracach były spójne.
2. Badania różniły się w obszarze analizy statystycznej. W części prac ocena efektu diagnostycznego lub terapeutycznego była podawana w odniesieniu do populacji ITT, w innych natomiast do populacji mITT lub PP. W części zakwalifikowanych badań były podawane jedynie odsetki zdarzeń, bez odniesienia do analizowanej liczby pacjentów lub liczby wykonanych biopsji.
3. W części badań po zabiegu TURBT, w zależności od ryzyka progresji i nawrotu choroby stosowano terapię uzupełniającą (zgodnie z obowiązującymi w danym okresie czasu wytycznymi), najczęściej w postaci dopęcherzowej. W większości badań nie sprecyzowano jednak rodzaju terapii, co utrudnia ocenę wpływu tych czynników na uzyskiwane różnice pomiędzy zabiegami z PDD a WLD. Ponadto w przypadku badań oceniających trafność diagnostyczną PDD uwzględnienie także populacji uprzednio leczonej może skutkować wzrostem prawdopodobieństwa uzyskania wyników (diagnozy) fałszywie pozytywnych.
4. W niektórych badaniach dane z publikacji dodatkowych różniły od tych prezentowanych w publikacji głównej. Każdorazowo w takiej sytuacji jako nadrzędne traktowano dane z publikacji głównej. W przypadku rozbieżności między zawartością abstraktów i/lub tabel a tekstem zasadniczym również rozstrzygająca była zawartość tekstu w publikacji głównej.
5. W przypadku pracy Charbit 2014 zidentyfikowano istotne rozbieżności pomiędzy oszacowanymi przez autorów wartościami parametrów trafności diagnostycznej a danymi cząstkowymi (TP, FP, i in. – niemożliwe było uzyskanie analogicznych wartości parametrów trafności diagnostycznej na podstawie danych cząstkowych). Pomimo kontaktu z autorami publikacji³ nie udało się wyjaśnić przyczyn tej rozbieżności, z tego względu w kumulacji ilościowej wyników uwzględniono jedynie wartości parametrów oszacowane przez autorów.
6. W większości badań oceniających skuteczność diagnostyczną nie raportowano wszystkich danych (TP, TN, FP, FN), a często podawano tylko wyznaczone przez autorów współczynniki czułości i swoistości. Uniemożliwiało to przeprowadzenie metaanalizy za pomocą programu statystycznego. Wobec powyższego kumulację ilościową przeprowadzono w sposób uproszczony, wyznaczając średnie ważone oraz mediany dla czułości i swoistości.

³ Autorzy pracy Charbit 2014 nie odpowiedzieli na przesłane zapytanie.

12. DYSKUSJA

Głównym zadaniem w procesie diagnostyczno-terapeutycznym RPM nienaciekającego mięśniówki pęcherza jest identyfikacja wszystkich ognisk nowotworowych, a następnie wybór odpowiedniej formy terapii, dostosowanej do stopnia zaawansowania, stopnia złośliwości oraz rodzaju zmian. Zastosowanie odpowiedniego leczenia pozwala ograniczyć częstość nawrotów choroby, dlatego też ocena skuteczności klinicznej TURBT-PDD została ukierunkowana na ocenę nawrotu choroby jako pierwszorzędowego punktu końcowego analizy. Analizowano również bezpośrednie korzyści ze stosowania zabiegów z wykorzystaniem PDD, wyrażone parametrami diagnostycznymi. Aktualnie standardem postępowania w leczeniu nienaciekającego RPM jest TURBT w świetle białym z użyciem resektoskopu (cystoskopu) sztywnego [129, 155], która została uznana za podstawowy komparator w analizie klinicznej. Metoda ta pozwala zidentyfikować większość zmian nowotworowych oraz w sposób celowany pobrać materiał do badania, tym niemniej – jak pokazują wyniki badań dotyczących PDD – spora część zmian, zwłaszcza typu CIS, pozostaje niewykryta. W sposób pośredni świadczy o tym również wysokie ryzyko nawrotu RPM po pierwotnej resekcji. [21] Z analizy wykluczano badania, w których stosowano resektoskop (cystoskop) giętki, uznawany nadal za metodę eksperymentalną, rzadko stosowaną w codziennej praktyce klinicznej (wykorzystywana jedynie w ramach diagnostyki przesiewowej). Podejście to jest zgodne z przyjętym w innych opracowaniach. [148] Wyniki badań bezpośrednio porównujących oba rodzaje urządzeń wskazują, że skuteczność diagnostyczna procedury wykonanej przy użyciu cystoskopu giętkiego była nieco niższa niż w przypadku stosowania standardowego cystoskopu sztywnego, bez względu na to, czy obserwację prowadzono w świetle białym (WLD), czy w świetle niebieskim (PDD). [121, 129, 155]

Populację docelową zgodnie z brzmieniem projektu programu lekowego stanowili kandydaci do zabiegu TURBT z wykorzystaniem PDD (HAL), u których zdiagnozowano nienaciekający (TMN: T \leq 1) mięśniówki, wielogniskowy (\geq 3 ognisk) RPM oraz pacjenci zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono obecność RPM o wysokim stopniu złośliwości (G3 wg WHO 1973 lub *high-grade* wg WHO 2004, z wyłączeniem CIS) i/lub w stopniu T1 wg TMN oraz pacjenci, u których wykonano TURBT-WLD ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna \geq 3 cm). Populacja docelowa uwzględniona w niniejszej analizie klinicznej stanowi zawężenie populacji rejestracyjnej preparatu Hexvix, które ma na celu zapewnienie dostępu do PDD (HAL) pacjentom o potencjalnie najwyższym ryzyku nawrotu i/lub progresji, a więc pacjentom u których zastosowanie zabiegu TURBT z PDD może przynieść największe korzyści zdrowotne (szczegóły dotyczące zawężenia populacji rejestracyjnej omówiono w APD). [156, 157] Należy również podkreślić fakt, że zastosowane zawężenie populacji jest zgodne ze stanowiskiem ekspertów EAU, którzy ww. grupy pacjentów wskazują jako kandydatów do TURBT i re-TURBT z wykorzystaniem diagnostyki fotodynamicznej z użyciem hexylu aminolewulinianu. [34, 140] Ze względu na fakt, iż doniesienia naukowe dla tak zdefiniowanej grupy pacjentów są ograniczone

w niniejszej analizie w pierwszej kolejności prezentowano dane dla populacji ogólnej, które następnie uzupełniono danymi odzwierciedlającym skuteczność w populacjach zbliżonych do populacji docelowej.

Analizę kliniczną dla porównania TURBT-PDD z TURBT-WLD, zgodnie z wytycznymi AOTM i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA, poprzedzono systematycznym przeglądem literatury. [158, 159] Przeszukano najważniejsze bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library), a także strony producentów leków oraz towarzystw naukowych publikujących doniesienia o tematyce urologicznej i onkologicznej (m.in. EAU, AUA, ESMO). Wyszukiwania nie zawężano do słów kluczowych odnoszących się do metodyki badań, co pozwoliło na identyfikację wszystkich doniesień naukowych dla analizowanej populacji.

Ze względu na fakt, że procedura w świetle niebieskim zawsze poprzedzona jest procedurą w świetle białym, do wyznaczenia parametrów diagnostycznych testu, takich jak czułość i swoistość, najbardziej odpowiednie są badania kliniczne, w których raportowano wyniki WLD oraz PDD wykonywanych u tych samych pacjentów. Wobec powyższego w ocenie skuteczności diagnostycznej uwzględniano zarówno badania nierandomizowane, jak również badania RCT. Z kolei ocenę efektów zdrowotnych uzyskanych w procesie diagnostyczno-terapeutycznym z użyciem PDD przeprowadzono w oparciu o wyniki badań randomizowanych, które stanowią najlepsze źródło informacji o skuteczności interwencji terapeutycznych. Bezpieczeństwo terapii oceniano na podstawie wszystkich dostępnych badań. Łącznie zidentyfikowano 9 badań RCT oraz 21 badań jednoramiennych. Z uwagi na liczbę i rodzaj przeszukanych baz informacji medycznej oraz kryteria kwalifikacji, obejmujące nie tylko prace anglojęzyczne, ale również badania opublikowane po niemiecku i francusku, prawdopodobieństwo nieuwzględnienia istotnych danych w analizie wydaje się być niewielkie, a tym samym ryzyko błędu publikacji można określić jako niskie.

Analiza kliniczna w populacji ogólnej wykazała, że procedura fotodynamiczna z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu w porównaniu z WLD jest metodą bardziej precyzyjną, pozwalającą postawić prawidłową diagnozę u większego odsetka pacjentów, a także cechującą się wyższą średnią czułością (88% vs 68%) oraz porównywalną swoistością (69% vs 69%) w przypadku zmian nowotworowych ogółem oraz lepszą czułością (86% vs 71%) i lepszą swoistością (82% vs 72%) w przypadku zmian CIS. W analizie obejmującej liczbę wykonanych biopsji (*biopsy-level*), w przeciwieństwie do wyżej opisanej analizy z poziomu pacjenta (*patient-level*), zaobserwowano niższą swoistość procedury PDD niż WLD, skutkującą wyższym odsetkiem wyników fałszywie pozytywnych. Znaczenie kliniczne niższej swoistości mierzonej odsetkiem zmian (*biopsy-level*), przy porównywalnej swoistości z poziomu pacjenta (*patient-level*), wydaje się być mocno ograniczone, gdyż sprowadza się jedynie do pobrania większej liczby wycinków (fałszywie pozytywnych) u takiego samego odsetka pacjentów. W świetle powyższych wyników PDD w porównaniu z WLD zwiększa o 25% odsetek pacjentów, u których prawidłowo zidentyfikowano zmiany nowotworowe nieznacznie zwiększając odsetek pacjentów, którym postawiono fałszywie pozytywne rozpoznanie. W grupie osób z fałszywie pozytywnym rozpoznaniem zastosowanie PDD prowadzić może do większej liczby wykonanych biopsji niż WLD,

przy czym – jak wcześniej wspomniano – nie powoduje to istotnych konsekwencji klinicznych, gdyż nie zmienia to postępowania diagnostycznego ani terapeutycznego z pacjentem. Najczęstszą przyczyną podwyższonego odsetka wyników fałszywie pozytywnych w grupie PDD w porównaniu z WLD (33% vs 27%) były stany zapalne pęcherza moczowego (zmiany nienowotworowe).

W większości badań nie raportowano wszystkich danych niezbędnych do wyznaczenia parametrów testu diagnostycznego (TP, FP, FN, TN), najczęściej ograniczając się do podania już wyliczonych wartości czułości i swoistości. Uniemożliwiło to wyznaczenie pozostałych parametrów (np. LR(-), LR(+)) oraz przeprowadzenie klasycznej metaanalizy. Wobec powyższego ilościową kumulację wyników wykonano w sposób uproszczony, poprzez oszacowanie średnich ważonych liczebnością próby. Wyznaczano również wartości median wyników z poszczególnych badań. W ramach walidacji przeprowadzono klasyczną metaanalizę za pomocą programu Meta-DiSc [160] na podstawie danych z 7 badań, w których zaprezentowano wszystkie niezbędne wartości (TP, FP, FN, TN), a następnie na podstawie tych samych danych wyznaczono średnie ważne liczebnością próby, uzyskując zbieżne rezultaty. Dla przykładu wartość czułości i swoistości metody PDD w zakresie zmian nowotworowych ogółem (*biopsy-level*) obliczona w programie Meta-Disc wynosiła odpowiednio 92% i 47%, a w przypadku wyznaczenia wartości średniej – odpowiednio 91% i 50%.

Wyższa skuteczność PDD w rozpoznawaniu zmian nowotworowych pozwala zastosować bardziej skuteczne formy terapii, a to z kolei prowadzi do poprawy efektów terapeutycznych RPM nienaciekającego mięśniówki. W metaanalizie wyników badań RCT wykazano bowiem, że w ramieniu TURBT-PDD istotnie statystycznie niższe było ryzyko nawrotu choroby niż u chorych poddanych standardowej procedurze. W 12-miesięcznym horyzoncie czasowym zaobserwowano 30-procentową redukcję ryzyka nawrotów (RR = 0,70 [0,55; 0,89]), a wartość NNT = 10 oznacza, że zastosowanie TURBT-PDD zamiast TURBT-WLD u 10 pacjentów pozwala uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich. Świadczy to o stosunkowo dużej różnicy w sile interwencji. Jednocześnie w dłuższym (ok. 4,5-letnim) horyzoncie czasowym wykazano, że mediana czasu do wystąpienia nawrotu w grupie TURBT-PDD była wyższa niż w ramieniu TURBT-WLD. Odsetek pacjentów doświadczających progresji choroby do stadium naciekającego mięśniówki pęcherza moczowego był numerycznie niższy w grupie TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD (3% vs 6%). Obserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, co może wynikać z faktu, że dostępne badania nie były zaprojektowane do wykazania różnic w przypadku tak rzadko występującego punktu końcowego, jakim jest progresja choroby w analizowanej populacji.

Efektywność kliniczną procedury fotodynamicznej potwierdzono również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane zebrane przez NICE z 3 brytyjskich ośrodków medycznych wskazują, że zastosowanie PDD w diagnostyce i terapii RPM przyczynia się m.in. do zwiększenia częstości wykrywania zmian nowotworowych, redukcji ryzyka nawrotu i progresji, wzrostu liczby pacjentów bez nowotworu (potwierdzone przez kontrolne cystoskopie), przy jednoczesnym nieistotnym statystycznie wydłużeniu czasu potrzebnego na wykonanie zabiegu (PDD) w stosunku do dotychczas stosowanych metod. Ponadto na podstawie opracowanego modelu wskazano, że metoda PDD wpływa korzystnie

na poprawę jakości życia pacjenta, redukuje liczbę koniecznych hospitalizacji oraz zmniejsza całkowity czas pobytu pacjenta w szpitalu. [161]

Stosowanie procedury fotodynamicznej z wykorzystaniem preparatu Hexvix związane było z występowaniem działań niepożądanych, które odnotowywano u 44% pacjentów w badaniach RCT oraz u 55% chorych w badaniach nRCT. Wydaje się jednak, że większość obserwowanych dolegliwości związana była z wykonaniem samego zabiegu, a nie z podaniem leku. Świadczą o tym wyniki analizy bezpieczeństwa, w której nie wykazano różnic pomiędzy PDD a WLD odnośnie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, a także zdarzeń prowadzących do utraty z badania. W grupie PDD odnotowano jedynie wyższe ryzyko działań niepożądanych uznanych za mające związek z zastosowanym leczeniem (7% vs <1%), przy czym w większości były to zdarzenia o charakterze łagodnym. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, że do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały zdarzenia mające związek z zaburzeniami czynności nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Zabrane na podstawie rejestrów dane wykazały, iż preparat Hexvix nie zwiększa ryzyka działań niepożądanych. W trakcie 9-letniego okresu obserwacji (od dopuszczenia preparatu na rynek w 2004 roku do roku 2013), w którym wykonano ponad 200 tys. zabiegów z wykorzystaniem preparatu Hexvix, zgłoszono nieliczne przypadki działań niepożądanych związanych z leczeniem. Wśród zgłoszonych raportów znalazły się 4 przypadki reakcji anafilaktoidalnych, w przypadku których potencjalnego związku ze stosowaniem HAL nie można wykluczyć. Z kolei do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały zdarzenia związane z zaburzeniem czynności nerek i dróg moczowych, co stanowi potwierdzenie obserwacji zebranych odnośnie profilu bezpieczeństwa z badań klinicznych. W 12-miesięcznym okresie obserwacji odnotowano wyższe ryzyko zgonu w grupie TURBT-PDD niż w ramieniu TURBT-WLD (3% vs 1%), niemniej żaden z raportowanych zgonów nie został uznany przez badaczy za związany z przyjmowanym leczeniem, co wydaje się potwierdzać wyniki poszerzonej analizy ryzyka zgonu. Z kolei dane zebrane w dłuższym horyzoncie czasowym wskazują na porównywalne w obu grupach ryzyko zgonu. Należy jednak dodać, że żadne z badań nie zostało zaprojektowane do oceny śmiertelności odległej.

W badaniu Dragoescu 2011 obejmującym wyłącznie pacjentów ze zdiagnozowanym RPM, a więc w grupie zbliżonej do populacji docelowej zastosowanie TURBT-PDD zamiast TURBT-WLD przyczynia się do zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym. Jednocześnie przeprowadzona w badaniu Geavlete 2010 analiza w podgrupach wykazała, że zastosowanie metody PDD podczas zabiegu TURBT zmniejsza ryzyko obecności zmian szczytkowych identyfikowanych podczas kolejnego zabiegu TURBT, w tym m.in. u pacjentów ze zmianami nowotworowymi o wysokim ryzyku nawrotu, ze zmianami nowotworowymi o wysokiej złośliwości, zmianami CIS, zmianami pT1, zmianami T1G3, jak również u pacjentów ze zmianami wieloogniskowymi lub o dużych rozmiarach (>3 cm). Należy podkreślić fakt, że nawrót choroby stanowi istotny klinicznie miernik skuteczności terapii, zaś poszczególne cechy zmian nowotworowych m.in.: wieloogniskowość, rozmiar zmiany nowotworowej ≥ 3 cm oraz obecność CIS stanowią

negatywne czynniki rokownicze. Uzyskane w niniejszej analizie klinicznej wyniki w populacji zbliżonej do populacji docelowej wskazują, że największe korzyści kliniczne z zastosowania PDD (HAL) podczas zabiegu TURBT odnoszą pacjenci o największym ryzyku nawrotu i/lub progresji. Nie odnaleziono danych umożliwiających ocenę profilu bezpieczeństwa. Uwzględniając jednak fakt, że zabiegi z wykorzystaniem preparatu Hexvix charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa w populacji ogólnej wydaje się, że w populacji docelowej zgodnej z zapisami projektu programu lekowego profil ten będzie zbliżony – nie ma bowiem żadnych przesłanek pozwalających sądzić o różnicach w profilu bezpieczeństwa w zależności od stopnia nasilenia zmian. W przypadku trafności diagnostycznej również nie odnaleziono odpowiednich doniesień naukowych dla populacji docelowej, niemniej nie stanowi to istotnego ograniczenia wyników niniejszej analizy klinicznej, gdyż należy zwrócić uwagę na fakt, że PDD (HAL) zgodnie z zapisami ChPL stanowi metodę uzupełniającą zarówno zabieg diagnostyczny (cystoskopia) oraz zabieg terapeutyczny (TURBT). W przypadku obu zabiegów głównym celem jest identyfikacja jak największej liczby zmian nowotworach. Ze względu na ww. argumenty oczywistym jest, że wyniki dotyczące trafności diagnostycznej uzyskane dla populacji ogólnej będą analogiczne w populacji docelowej (zgodnej z zapisami projektu programu lekowego).

Zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych, które dotyczyły oceny trafności diagnostycznej i skuteczności klinicznej procedury fotodynamicznej w porównaniu z WLD. Większość zidentyfikowanych przeglądów systematycznych uwzględniała i analizowała wyniki badań bez względu na rodzaj substancji fotouczulającej, jaką stosowano w ramach procedury fotodynamicznej i/lub ograniczała się wyłącznie do jakościowej prezentacji wyników. Z uwagi na fakt, że jedynym aktualnie zarejestrowanym w Europie preparatem w tym wskazaniu jest Hexvix, przeglądy te nie odpowiadają w pełni aktualnej sytuacji w Polsce. Wyjątek pod tym względem stanowił przegląd systematyczny Burger 2013, w którym uwzględniono dane wyłącznie dla HAL, a ponadto przeprowadzono analizę ilościową wykorzystując dane surowe uzyskane od autorów poszczególnych prac. [145] Wyniki pracy Burger 2013 wykazały, że zastosowanie PDD z użyciem HAL umożliwia identyfikację dodatkowych zmian nowotworowych u blisko 25% pacjentów, a zmian typu CIS u blisko 27% pacjentów. Oszacowane przez Burger i wsp. ryzyko nawrotu choroby w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym było istotnie statystycznie niższe w grupie TURBT-PDD niż w grupie TURBT-WLD i wynosiło odpowiednio 35% i 45% (RR = 0,761 [0,627; 0,924]). Pewnym ograniczeniem pracy Burger i wsp. wydaje się pominięcie w analizie badań, dla których autorzy nie uzyskali danych surowych (np. Geavlete 2011). Pomimo tego wyniki pracy Burger 2013 oraz niniejszej analizy klinicznej – uwzględniającej wszystkie opublikowane badania spełniające kryteria włączenia są spójne i potwierdzają fakt, że procedura fotodynamiczna z wykorzystaniem HAL stanowi cenne narzędzie wspomagające proces diagnostyczno-terapeutyczny w populacji z RPM.

Procedura fotodynamiczna z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu stanowi nowe, ale zarazem dobrze poznane narzędzie służące zarówno do diagnozowania, jak i wspomagania terapii RPM, w tym zwłaszcza RPM nienaciekającego mięśniówki. Wykazano, iż poprawa w zakresie identyfikacji zmian

nowotworowych pęcherza moczowego oraz wykonywanie bardziej radykalnych zabiegów TURBT jest najlepszym sposobem na zmniejszenie liczby nawrotów. Wyniki badań RCT w populacji zbliżonej do populacji docelowej wskazują na przewagę zabiegu TURBT-PDD nad TURBT-WLD w zakresie skuteczności w tym m.in. nawrotu choroby przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jednocześnie eksperci EAU, pacjentów stanowiących populację docelową niniejszej analizy klinicznej wskazują jako kandydatów do zabiegu TRUBT/re-TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej. [139–141, 162] Wydaje się zatem, że dzięki zastosowaniu PDD z wykorzystaniem hexylu aminolewulinianu podczas zabiegu TURBT/re-TURBT możliwe jest osiągnięcie celów terapeutycznych opisanych w wytycznych praktyki klinicznej - co przynosi korzyść zarówno pacjentom, jak i systemowi ochrony zdrowia.

13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 36.
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2		
<i>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.</i>	AK: Rozdz. 4.3.1 4.3.2, 5.1 Aneks: Rozdz. 18.1, 18.2	AK: str. 45-46 50-52 Aneks: str. 113-156
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. Opis problemu zdrowotnego	AK: Rozdz. 2	str. 16-37
2. Opis technologii opcjonalnych	AK: Rozdz. 3.3	str. 41
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	AK: Rozdz. 5 Aneks: Rozdz. 18.1	AK: str. 50-60 Aneks: str. 113-119
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	AK: Rozdz. 4.2	str. 42-44
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	AK: Rozdz. 9	str. 78-84
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
1. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	AK: Rozdz. 5.2; 7 Aneks: 18.2	AK: str. 52-60; 71-73 Aneks: str. 119-156
2. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Aneks: Rozdz. 18.2	str. 119-156
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
1. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	AK: Rozdz. 4.2	str. 42-44
2. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	AK: Rozdz. 5 Aneks: Rozdz. 18.2	AK: str. 50-60 Aneks: str. 119-156
3. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks: Rozdz. 18.1	str. 113-119
4. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	AK: Rozdz. 5.1	str. 50; Rysunek 4
5. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Aneks: Rozdz. 18.2	str. 119-156
6. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	AK: Rozdz. 6-7 Aneks: Rozdz. 18.3	AK: str. 60-73 Aneks: str. 156-184
7. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	AK: Rozdz. 8	AK: str. 73-78
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	ND	ND

AK – Analiza kliniczna.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A (red). *Choroby Wewnętrzne. Stan Wiedzy na Rok 2011*. Kraków 2011.
2. ICD-10 Version: 2010. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C67> (29.6.2012).
3. ACS. Bladder Cancer - Detailed Guide. <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003085-pdf.pdf>.
4. Sokołowska-Pituchowa J. *Anatomia człowieka : podręcznik dla studentów medycyny*. 2005.
5. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, i in. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2013; 49(6):1374–1403.
6. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
7. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, i in. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World journal of urology*. 2011; 29(4):457–463.
8. EUCAN 2012. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/> <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=32>.
9. Wytyczne PTU Wytyczne dotyczące postępowania u chorych w przypadku raka nerki, raka pęcherza moczowego i raka stercza. http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2013_03/02ce50c68db3479b8c5a3372ffd1c46c.pdf.
10. Krzakowski M. (red). *Onkologia kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
11. Van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term Cancer-specific Survival in Patients with High-risk, Non-muscle-invasive Bladder Cancer and Tumour Progression: A Systematic Review. *European Urology*. 2011; 60(3):493–500.
12. Babjuk M. Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements*. 2009; 8(7):542–548.
13. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf>.
14. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie <http://www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2009.pdf>.
15. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2010.pdf.
16. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf.
17. Skrzypczyk M, Grothuss G, Dobruch J. Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Postępy Nauk Medycznych*. 2012; (4):311–319.
18. Nawrocki S, Milecki P, Skacel T. Leczenia raka pęcherza moczowego: stan obecny i perspektywy. *Współczesna Onkologia*. 2002; (6):465–472.
19. Główny Urząd Statystyczny. Baza Demograficzna. <http://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx>.
20. Daneshmand S. Epidemiology and etiology of urothelial (transitional cell) carcinoma of the bladder. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-urothelial-transitional-cell-carcinoma-of-the-bladder#H4>.
21. Krzakowski M (red). *Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011*. 2011.
22. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, i in. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urologic oncology*. 2012; 30(2):199–211.
23. Bladder cancer – risk factors : Cancer Research UK. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bladder/riskfactors/> (26.6.2012).
24. AUAF – Urology A-Z – Bladder Cancer. <http://www.urologyhealth.org/urology/index.cfm?article=100> (26.6.2012).
25. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, i in. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2010; 67(5):351–358.
26. Guha N, Steenland NK, Merletti F, i in. Bladder cancer risk in painters: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2010; 67(8):568–573.
27. Jakszyn P, González CA, Luján-Barroso L, i in. Red meat, dietary nitrosamines, and heme iron and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer*

- epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011; 20(3):555–559.
28. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms. *European Urology*. 2007; 51(4):889–898.
 29. Wytyczne PTU Wytyczne postępowania dla lekarzy POZ i lekarzy medycyny pracy w zakresie raka nerki, pęcherza moczowego i prostaty. http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2011_12/2dd56bea5c858274f8f70c52903b70e2.pdf.
 30. Klasyfikacja TNM raka pęcherza moczowego. <http://eurologia.pl/g/143,klasyfikacja-tnm>.
 31. Product monography. Hexvix cystoscopy for the detection of bladder cancer. GE Healthcare <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&ved=0CDcQFJAC&url=http%3A%2F%2Fwww.cuan.cn%2Fuploadbloggallery%2F295c4b19b3664845aae52b44b374ceef.pdf&ei=DRs7UKTpLuvP4QTT2YDIBA&usg=AFQjCNE6vhR7zoET68hMPOceNfWgA1ow6A>.
 32. Patel P, Bryan RT, Wallace DMA. Emerging endoscopic and photodynamic techniques for bladder cancer detection and surveillance. *TheScientificWorldJournal*. 2011; 11:2550–2558.
 33. Opracowanie na temat raka pęcherza moczowego wydane przez Centrum Onkologii, Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie http://www.mezczyzna45plus.pl/g2/2011_07/8a59fdcdbbab8957659b50d2e0a502f6.pdf.
 34. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, i in. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *European Urology*. 2014; 65(4):778–792.
 35. Wytyczne SIGN Management of transitional cell carcinoma of the bladder. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign85.pdf>.
 36. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, i in. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006; 49(3):466–465; discussion 475–477.
 37. Bobiński J, Lipinski M. Tabele ryzyka EORTC – nowe narzędzie diagnostyczne w urologii. *Pol. Merk. Lek.*. 2009; 27(162):524.
 38. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, i in. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *The Journal of urology*. 2009; 182(5):2195–2203.
 39. Madej A, Markowski M, Różański W, i in. Porównanie częstości nawrotów nienaciekających nowotworów pęcherza moczowego leczonych przezcewkową elektroresekcją z zastosowaniem cystoskopii światła białego i cystoskopii fluorescencyjnej (diagnostyki fotodynamicznej). *Onkol. Pol.*. 12(2):47–50.
 40. Thalmann GN, Stein JP. Outcomes of radical cystectomy. *BJU International*. 2008; 102(9b):1279–1288.
 41. Türkölmez K, Tokgöz H, Reşorlu B, i in. Muscle-invasive bladder cancer: predictive factors and prognostic difference between primary and progressive tumors. *Urology*. 2007; 70(3):477–481.
 42. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, i in. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001; 19(3):666–675.
 43. Shariat SF, Karakiewicz PI, Palapattu GS, i in. Outcomes of Radical Cystectomy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Contemporary Series From the Bladder Cancer Research Consortium. *The Journal of Urology*. 2006; 176(6):2414–2422.
 44. Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, i in. Prognostic factors of outcome after radical cystectomy for bladder cancer: a retrospective study of a homogeneous patient cohort. *The Journal of urology*. 1999; 161(5):1494–1497.
 45. Todenhöfer T, Renninger M, Schwentner C, i in. A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors (abstrakt). *BJU International*. 2012; 110(11 Pt B):E533–40.
 46. Bednarkiewicz A, Ziółkowski P, Osiecka B, i in. Fotodynamiczna diagnostyka nowotworów skóry za pomocą kwasu δ-aminolewulinowego oraz cyfrowej rejestracji i obróbki obrazu. *Dermatologia Kliniczna*. 2006; 8(1):27–32.
 47. Jain S, Kockelbergh RC. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer. *BJU International*. 2005; 96(1):17–21.
 48. Piskorz J, Nowak M, Gośliński T. Terapeutyczne i diagnostyczne zastosowanie kwasu 5-aminolewulinowego. *Farmacja Polska*. 2009; 65(7):476–482.
 49. Nowis D, Makowski M, Mróz. Fotodynamiczna terapia nowotworów. *Magazyn Otolaryngologiczny*. 2003; II(4):93–101.
 50. ChPL Hexvix (hexyl aminolewulinianu). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2013-03-22_2013.02.14hexvixsmc.pdf.

51. ChPL AMELUZ (kwas 5-aminolewulinowy). http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002204/WC500120047.pdf.
52. ChPL ALACARE (kwas 5-aminolewulinowy). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/ulotka/2012-02-08_Alacare%208mg%20PIL.pdf.
53. Gladkova N, Kiseleva E, Streltsova O, i in. Combined use of fluorescence cystoscopy and cross-polarization OCT for diagnosis of bladder cancer and correlation with immunohistochemical markers. *Journal of biophotonics*. 2013; 6(9):687–698.
54. ChPL GLIOLAN (kwas 5-aminolewulinowy). http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000744/WC500021786.pdf.
55. ChPL LEVULAN KERASTICK (kwas 5-aminolewulinowy). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020965s007lbl.pdf.
56. Detection of non-muscle invasive bladder cancer using PVP-Hypericin (Vidon®) fluorescence cystoscopy (Hypericin PDD). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001819-30/DE>.
57. Materiały dostarczone przez Zamawiającego. Hexvix global value dossier. Version 1.0 (draft).
58. FDA. Highlights of prescribing information - Cysview (hexyl aminolewulinianu). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022555s000lbl.pdf.
59. Dragoescu O, Tomescu P, -Pănuș, i in. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Romanian journal of morphology and embryology.= Revue roumaine de morphologie et embryologie.* 2011; 52:123–127.
60. Geavlete B, Jecu M, Multescu R, i in. HAL blue-light cystoscopy in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer--re-TURBT recurrence rates in a prospective, randomized study. *Urology*. 2010; 76(1527-9995 (Electronic)):664–669.
61. Geavlete P, Geavlete B, Jecu M, i in. High-risk non-muscle invasive bladder cancer - nullThe real dealnull for blue light cystoscopy and TURBT?. *BJU international*. 2010; 106:6.
62. Geavlete B, Jecu M, Multescu R, i in. Reply. *Urology*. 2010; 76(3):670.
63. Geavlete B, Jecu M, Multescu R, i in. HAL blue light cystoscopy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer - RE-turbt recurrence rates in a prospective, randomized study. *Journal of Endourology*. 2010; 24:A125.
64. Geavlete B, Multescu R, Jecu M, i in. Treatment changes and long-term recurrence rates after hal fluorescence cystoscopy: A prospective, randomized, long term comparison to the standard approach. *Journal of Endourology*. 2011; 25:A288–A289.
65. Geavlete B, Multescu R, Jecu M, i in. Treatment changes and long-term recurrence rates after hal fluorescence cystoscopy: Does blue light really make a difference in the long run?. *Urology*. 2011; 78(3):S16–S17.
66. Geavlete B, Multescu R, Stanescu F, i in. A prospective, randomized comparison between the hexaminolevulinate blue light and the standard white light cystoscopy concerning the long term recurrence rates in non-muscle invasive bladder cancer cases. *Journal of Urology*. 2012; 187(4):e511–e512.
67. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)?. *BJU Int.* 2012; 109(1464-410X (Electronic)):549–556.
68. Geavlete B, Multescu R, Jecu J, i in. Treatment changes and long-term recurrence rates after HAL fluorescence cystoscopy — does blue light really make a difference in the long run?. *Eur Urol Suppl*. 10(2):180.
69. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Four-year non-muscle invasive bladder cancer recurrence rates- a prospective, randomized comparison between hexaminolevulinate blue light and standard white light cystoscopy. *Journal of Urology*. 2013; 189(4):e523.
70. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Four-year non-muscle invasive bladder cancer recurrence rates- a prospective, randomized comparison between hexaminolevulinate blue light and standard white light cystoscopy. *Journal of Endourology*. 2013; 27:A147.
71. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Four-year non-muscle invasive bladder cancer recurrence rates - A prospective, randomized comparison between hexaminolevulinate blue light and standard white light cystoscopy. *European Urology, Supplements*. 2013; 12(4):e1227.
72. Geavlete B, Multescu R, Stanescu F, i in. A prospective, randomized comparison between the hexaminolevulinate blue light and the standard white light cystoscopy concerning the long term recurrence rates in nonmuscle invasive bladder cancer cases. *European Urology, Supplements*. 2012; 11(1):e955–e955a.

73. Geavlete B, Multescu R, Stanescu F, i in. Hexaminolevulinat fluorescence versus standard white light cystoscopy(plus or minus)does blue light really make a difference in the long run?. *Journal of Endourology*. 2012; 26:A92.
74. Gkritsios P, Hatzimouratidis K, Kazantzidis S, i in. Hexaminolevulinat-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. *International Urology and Nephrology*. 2014; 46(5):927–933.
75. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 022555orig1s000 Medical Review. FDA www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022555Orig1s000MedR.pdf&hl=pl&gl=pl&pid=bl&srcid=ADGEESjI0cXNepbXxK3HtS4cineT8YczZL7txFpS3Fdd0nUQ3Ec0UvuVqEu0yWT3ObSZTTAvmp9DbktnS Zf-xNzSNzQsJkGAKh9WrojeAKxFhZJNOtbU0dXe7xVEWNNI9yDyDt5Jlme&sig=AHIEtbQLvpP03c_8MMPFIbb6ximWFI8Xpg.
76. Oncology Drugs Advisory Committee. Briefing Package Photocure ASA Hexvix®. FDA www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM193933.pdf&hl=pl&gl=pl&pid=bl&srcid=ADGEESgw959S0NxD6e_6nO9e6gQZncJ-3mHoen9KVrOREHJEGPL8dzK5oitC3ANRaQilMNMrfSSZTrtVA-jWEKDdqU9IDGQkhgsKQdWzOLdHUHjLVXyJuj76hJyiajMuhFNrvglpOnZ&sig=AHIEtbRdkPVBdYayLEHpY W8KXgFC63oAig.
77. Oncology Drugs Advisory Committee. HEXVIX (hexaminolevulinat as hydrochloride) Kit Core Presentation. FDA <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM195685.pdf>.
78. Hermann GG, Mogensen K, Carlsson S, i in. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tumour tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. *BJU Int.* 2011; 108(1464-410X (Electronic)):E297–E303.
79. Raport ClinicalTrials do badania Hermann 2011 (NCT00412971). A Randomized, Comparative Study of Hexvix Fluorescence Cystoscopy and Standard Cystoscopy in Patients With Non-invasive Bladder Cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412971?term=NCT00412971&rank=1>.
80. Karaolides T, Skolarikos A, Bourdoumis A, i in. Hexaminolevulinat-induced Fluorescence versus White Light During Transurethral Resection of Noninvasive Bladder Tumor: Does It Reduce Recurrences?. *Urology*. 2012; 80(1527-9995 (Electronic)):354–360.
81. Skolarikos A, Karaloides T, Bourdoumis A. Hexaminolevulinat induced fluorescence versus white light during transurethral resection on non-invasive bladder tumor does it reduce recurrences?. *J Endourol.* 2012; 26(Suppl 1):A88.
82. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, i in. Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinat (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urologic Oncology*. 2014;
83. O'Brien T, Ray E, Chatterton K, i in. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinat photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU International*. 2013; 112(8):1096–1104.
84. Gan C, Chatterton K, Amery S, i in. Long term follow up of a prospective randomised trial of Hexylaminolevulinat (HEXVIX®) photodynamic diagnosis (PDD) assisted versus conventional white-light transurethral resection (TURBT) in newly presenting non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *The Journal of Urology*. 2014; 191:4S.
85. Ray E, Chatterton K, Wilby D, i in. A prospective randomised trial of Hexylaminolevulinat (HAL) assisted transurethral resection (TURBT) plus single shot intravesical MitomycinC (MMC) versus white light TURBT plus single shot MMC in newly presenting bladder cancer. *BJU international*. 2011; 108:8.
86. O'Brien TS, Chatterton K, Ray ER, i in. A prospective randomised trial of Hexylaminolevulinat (Hexvix) assisted transurethral resection (TURBT) plus single shot intravesical mitomycin (MMC) versus conventional white light TURBT plus single shot MMC in newly presenting bladder cancer. *European Urology, Supplements*. 2011; 10(2):150.
87. O'Brien T, Chatterton K, Ray E, i in. A prospective randomised trial of hexylaminolevulinat (HAL) assisted transurethral resection (TURBT) plus single shot intravesical mitomycin (MMC) versus white light TURBT plus single shot MMC in newly presenting bladder cancer. *Journal of Urology*. 2011; 185(4):e661.
88. Wood DP. Re: Prospective Randomized Trial of Hexylaminolevulinat Photodynamic-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) plus Single-Shot Intravesical Mitomycin C vs Conventional White-Light TURBT plus Mitomycin C in Newly Presenting Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *The Journal of Urology*. 2014; 192(3):723.
89. Gan C, Chatterton K, Amery S, i in. 1000 Long term follow up of a prospective randomised trial of Hexylaminolevulinat (HEXVIX®) photodynamic diagnosis (PDD) assisted versus conventional white-light

- transurethral resection (TURBT) in newly presenting non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *European Urology Supplements*. 2014; 13(1):e1000.
90. Gan C, Chatterton K, Amery S, i in. Long term follow up of a prospective randomised trial of Hexylaminolewulinianu (HEXVIX) photodynamic diagnosis (PDD) assisted versus conventional white-light transurethral resection (TURBT) in newly presenting non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *BJU International. Conference: Annual Meeting of the British Association of Urological Surgeons 2014 Liverpool*. 2014; (113):8–9.
 91. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, i in. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolewulinianu enabled fluorescence cystoscopy. *J Urol*. 2012; 188(1527-3792 (Electronic)):58–62.
 92. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, i in. Hexaminolewulinianu guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010; 184(1527-3792 (Electronic)):1907–1913.
 93. Mostafid H, Bunce C. Improved detection and reduced early recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer using hexaminolewulinianu fluorescence cystoscopy: results of a multicentre prospective randomized study (PC B305). *BJU Int.*. 2009; 104(1464-410X (Electronic)):889–890.
 94. Grossman HB, Mynderse L, Stenzl A, i in. Hexaminolewulinianu new data: Results from the recurrence study. *Urology*. 2009; 74(4):S20–S21.
 95. Grossman HB, Stenzl A, Mynderse L, i in. Long-term clinical benefit of hexaminolewulinianu enabled fluorescence cystoscopy. *Journal of Urology*. 2012; 187(4):e673–e674.
 96. Karl A, Eisenhut C, Grossman B, i in. Histopathological evaluation of bladder cancer is reliable even on an intercontinental scale: Comparison of local and centrally reviewed histopathology for a multicenter intercontinental trial. *Journal of Urology*. 2011; 185(4):e757.
 97. Mynderse L, Stenzl A, Denzinger S, i in. Hexaminolewulinianu fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer lesions and reduces early recurrences. *Journal of Urology*. 2009; 181(4):689.
 98. Stenzl A. Photodynamic diagnosis (PDD) and photodynamic treatment (PRT) in bladder cancer. *International Journal of Urology*. 2010; 17:A106.
 99. Stenzl AS, Roessler WR, Fradet YF, i in. Hexvix(registered trademark) fluorescence cystoscopy improves detection and resection of papillary bladder cancer and reduces early recurrence: A multicentre, prospective, randomized study. *European Urology, Supplements*. 2009; 8(4):373.
 100. Burger M, Stenzl A, Mynderse L, i in. Long-term reduction in bladder cancer recurrence with hexaminolewulinianu enabled fluorescence cystoscopy. *European Urology, Supplements*. 2012; 11(1):e957–e957a.
 101. Raport ClinicalTrials do badania Stenzl 2010 (NCT01166230). Longer-term Recurrence Rates in Patients With Bladder Cancer After Hexvix (Cysview) Fluorescence Cystoscopy/TURB. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01166230?term=NCT01166230&rank=1>.
 102. Raport ClinicalTrials do badania Stenzl 2010 (NCT00233402). Study to Improve Detection and Early Recurrence Rate in Bladder Cancer Patients Using Hexvix Fluorescence Cystoscopy. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00233402?sect=X98764015#evnt>.
 103. Blanco S, Raber M, Leone BE, i in. Early detection of urothelial premalignant lesions using hexaminolewulinianu fluorescence cystoscopy in high risk patients. *J Transl.Med*. 2010; 8(1479-5876 (Electronic)):122.
 104. Colombo R, Naspro R, Bellinzoni P, i in. Photodynamic diagnosis for follow-up of carcinoma in situ of the bladder. *Ther Clin Risk Manag.*. 2007; 3(1176-6336 (Print)):1003–1007.
 105. Charbit D, Arnoux V, Gobet F, i in. [Usefulness of endoscopic evaluation with fluorescence after endovesical BCG in the management of non-invasive bladder tumors]. *Progrès En Urologie: Journal De l'Association Française D'urologie Et De La Société Française D'urologie*. 2014; 24(9):551–555.
 106. Ferré A, Cordonnier C, Demailly M, i in. [Bladder tumor targeting by Hexvix(®) fluorescence: 4 years results after prospective monocentric evaluation]. *Progrès en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 2013; 23(3):195–202.
 107. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. HAL fluorescence cystoscopy and TURB one year of Romanian experience. *J Med Life*. 2009; 2(1844-122X (Print)):185–190.
 108. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. HAL blue light fluorescence TURB: The nullbetter choicenu in nonmuscle invasive bladder cancer?. *Urology*. 2009; 74(4):S168.
 109. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. HAL blue light fluorescence cystoscopy: One year evaluation. *Urology*. 2009; 74(4):S299.
 110. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Hexaminolewulinianu fluorescence cystoscopy and transurethral resection of the bladder in noninvasive bladder tumors. *Journal of Endourology*. 2009; 23(6):977–981.
 111. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Hal fluorescence cystoscopy and turb: A better chance for patients with non-muscle invasive bladder tumors?. *Journal of Endourology*. 2009; 23:A62.

112. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Hexvix blue light fluorescence cystoscopy--a promising approach in diagnosis of superficial bladder tumors. *J Med Life*. 2008; 1(1844-122X (Print)):355–362.
113. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, i in. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol*. 2007; 178(0022-5347 (Print)):62–67.
114. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, i in. A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol*. 2007; 178(0022-5347 (Print)):68–73.
115. Hendricksen K, Moonen PM, der Heijden AG, i in. False-positive lesions detected by fluorescence cystoscopy: any association with p53 and p16 expression?. *World J Urol*. 2006; 24(0724-4983 (Print)):597–601.
116. Horstmann M, Banek S, Gakis G, i in. Prospective evaluation of fluorescence-guided cystoscopy to detect bladder cancer in a high-risk population: results from the UroScreen-Study. *SpringerPlus*. 2014; 3(1):24.
117. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, i in. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer--a multicenter study. *J Urol*. 2003; 170(0022-5347 (Print)):226–229.
118. Jocham D, Witjes F, Wagner S, i in. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol*. 2005; 174(0022-5347 (Print)):862–866.
119. Lapini A, Minervini A, Masala A, i in. A comparison of hexaminolevulinate (Hexvix(registered trademark)) fluorescence cystoscopy and white-light cystoscopy for detection of bladder cancer: results of the HeRo observational study. *Surgical Endoscopy*. 2012;1–8.
120. Lee JS, Lee SY, Kim WJ, i in. Efficacy and safety of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy in the diagnosis of bladder cancer. *Korean journal of urology*. 2012; 53(12):821–825.
121. Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, i in. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinate induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance?. *Eur Urol*. 2005; 47(0302-2838 (Print)):323–326.
122. Osaghae SO, Turner DTL. Photodynamic diagnosis of bladder cancer: Initial experience of a single UK centre. *African Journal of Urology*. 2014; 20(3):123–129.
123. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, i in. Hexylaminolaevulinate «blue light» fluorescence cystoscopy in the investigation of clinically unconfirmed positive urine cytology. *BJU Int.*. 2009; 103(1464-410X (Electronic)):1363–1367.
124. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, i in. Hexylaminolaevulinate fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille Calmette-Guerin. *BJU Int.*. 2010; 105(1464-410X (Electronic)):789–794.
125. Ray ER, Chatterton K, Thomas K, i in. Hexylaminolevulinate photodynamic diagnosis for multifocal recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Endourol.*. 2009; 23(1557-900X (Electronic)):983–988.
126. Saint F, Elalouf V, Spie R, i in. [Prospective monocentric evaluation of bladder tumor targeting by Hexvix(R) fluorescence: preliminary results]. *Prog.Urol*. 2010; 20(1166-7087 (Print)):644–650.
127. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, i in. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol*. 2004; 171(0022-5347 (Print)):135–138.
128. Schmidbauer J, Remzi M, Klatte T, i in. Fluorescence cystoscopy with high-resolution optical coherence tomography imaging as an adjunct reduces false-positive findings in the diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2009; 56(1873-7560 (Electronic)):914–919.
129. Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Comparison of hexaminolevulinate based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: results of a prospective Phase II study. *Eur Urol*. 2005; 47(0302-2838 (Print)):319–322.
130. URPLWMIpB Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hexvix. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3029/original/Dear_Doctor_Letter_Poland.pdf?1330426803.
131. URPLWMIpB Komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Hexvix. http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3876/original/Hexvix_komunikat_wersja_ost..pdf?1355389726.
132. MHRA. Black Triangle Scheme. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Reportingsafetyproblems/Reportingsuspectedadversedrugreactions/Healthcareprofessionalreporting/BlackTriangleScheme/index.htm#1>.
133. MHRA The Black Triangle List February 2012. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con143677.pdf>.
134. MHRA AUGUST 2009 NEW DRUGS UNDER INTENSIVE SURVEILLANCE. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con054450.pdf>.

135. Food and Drug Administration. Cysview. Warning letter. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/enforcementactivitiesbyfda/warninglettersandnoticeofviolationletterstopharmaceuticalcompanies/ucm343570.pdf>.
136. ChPL HEXVIX (Hexyl aminolewulinianu). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2011-12-30_Hexvix_ChPL_var.022.pdf.
137. ChPL CYSVIEW (Hexyl aminolewulinianu). www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022555s000lbl.pdf.
138. Colapaoli L, Thorsen J, Nopp A, i in. A case of anaphylactic shock possibly caused by intravesical Hexvix®. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2006; 50(9):1165–1167.
139. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, i in. Wytyczne EAU. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *European urology*. 2013; 64(4):639–653.
140. Wytyczne EAU. Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). http://www.uroweb.org/gls/pdf/05%20Non-muscle%20Invasive%20BC_TaT1_LR.pdf.
141. Wytyczne EAU. Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. http://www.uroweb.org/gls/pdf/07%20Muscle%20Invasive%20BC_LR.pdf.
142. Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf.
143. Ciałkowska-Rysz A, Gottwald L, Kaźmierczak-Lukaszewicz S. Choroby współistniejące z chorobą nowotworową u osób objętych domową opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna*. 2010; (3):162–166.
144. Jablonowski Z, Konecki T, Sosnowski M. Photodynamic diagnosis of bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: A meta-analysis. *European Urology, Supplements*. 2013; 12(4):e1228.
145. Burger M, Grossman HB, Droller M, i in. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. *European urology*. 2013; 64(5):846–854.
146. Cordeiro ER, Anastasiadis A, Bus MTJ, i in. Is photodynamic diagnosis ready for introduction in urological clinical practice?. *Expert review of anticancer therapy*. 2013; 13(6):669–680.
147. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, i in. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *European urology*. 2010; 57(4):595–606.
148. Mowatt G, Zhu S, Kilonza M. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. Health Technology Assessment NIHR HTA programme <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1404.pdf>.
149. Richards KA, Smith ND, Steinberg GD. The Importance of Transurethral Resection of Bladder Tumor in the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review of Novel Technologies. *The Journal of urology*. 2014;
150. Rink M, Babjuk M, Catto JWF, i in. Hexyl aminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a critical review of the current literature. *European urology*. 2013; 64(4):624–638.
151. Shen P, Yang J, Wei W, i in. Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU international*. 2012; 110(6b):E209–E215.
152. Babjuk M, Gontero P, Jacqmin D, i in. Re: Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BJU International* <http://www.bjuinternational.com/letters/re-effects-of-fluorescent-light-guided-transurethral-resection-on-nmibcl/>.
153. Yang LPH. Hexaminolevulinate blue light cystoscopy: a review of its use in the diagnosis of bladder cancer. *Molecular diagnosis & therapy*. 2014; 18(1):105–116.
154. Yuan H, Qiu J, Liu L, i in. Therapeutic Outcome of Fluorescence Cystoscopy Guided Transurethral Resection in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2013; 8(9):e74142.
155. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, i in. Wytyczne EAU Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *European urology*. 2010; 57(4):607–614.
156. Dobruch J, Borówka A, Herr HW. Clinical value of transurethral second resection of bladder tumor: systematic review. *Urology*. 2014; 84(4):881–885.
157. Stożek-Tutro A, Kaźmierska P, Ryś P. Analiza problemu decyzyjnego v 2.00. Hexyl aminolewulinianu (Hexvix®) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego.

158. ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r. <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&my=573&ma=19625> (12.6.2012).
159. Wytyczne AOTM. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf.
160. Zamora J, Abraira V, Muriel A, i in. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC medical research methodology*. 2006; 6:31.
161. NICE (NHS Technology Adoption Centre). Executive Summary - The cost impact of implementing photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer in England. <http://www.ntac.nhs.uk/HowToWhyToGuides/PhotodynamicDiagnosisofBladderCancer/PDD-Executive-Summary.aspx> (2.11.2012).
162. Witjes JA, Babjuk M, Gontero P, i in. Clinical and Cost Effectiveness of Hexaminolevulinat-guided Blue-light Cystoscopy: Evidence Review and Updated Expert Recommendations. *European Urology*. 2014; 66(5):863–71.
163. Aboumarzouk OM, Ahmad S, Mains E, i in. Diagnosis of upper urinary tract tumours: Is blue light assisted ureterorenoscopy required in addition to modern imaging and ureterorenoscopy?. *BJU International*. 2013; 111:35.
164. Agrawal S, Atalar K, Hrouda D, i in. Photodynamic therapy (PDD) for Upper tract TCC-Initial experiences. *BJU International*. 2013; 111:35.
165. Agrawal S, Mufti U, Rowland S, i in. Diagnostic value of photodynamic (PDD) cystoscopy following BCG therapy using intravesical hexaminolavulinate. *Urology*. 2013; 82(3):S41.
166. Agrawal S, Atalar K, Hrouda D, i in. Initial experience with upper tract photodynamic therapy (PDD) and flexible uretero-rensoscopy (FURS) for TCC. *Journal of Urology*. 2013; 189(4):e217.
167. Alekseev B, Golovaschenko M, Nyushko K, i in. Methods that lead to increasing mitomycin C concentration in tumor tissue can enhance recurrence-free survival in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *Urology*. 2012; 80(3):S212–S213.
168. Amend B, Lorch A, Kuehs U, i in. Influence of hexaminolevulinat on progression and tumor specific survival in patients with non-muscle invasive bladder cancer and carcinoma in situ. *Urology*. 2013; 82(3):S42.
169. Anderson CH, Lee H, Stewart S, i in. Early recurrence following Photo-Dynamic Diagnosis (PDD) assisted TURBT is significantly lower than with good quality white light TURBT (GQWL-TURBT) - A prospective controlled study. *BJU international*. 2010; 106:6.
170. Bader MJ, Stepp H, Beyer W, i in. Photodynamic Therapy of Bladder Cancer - A Phase I Study Using Hexaminolevulinat (HAL). *Urol Oncol*. 2012; (1873-2496 (Electronic)):
171. Bader MJ, Stepp H, Beyer W, i in. Photodynamic therapy of bladder cancer - a phase I study using hexaminolevulinat (HAL). *Urologic oncology*. 2013; 31(7):1178–1183.
172. Hexvix. Hexvix PD, Hexvix PDT. *Drugs R D*. 2003; 4(1174-5886 (Print)):128–130.
173. Beatrici. V, Cicetti A, Gabrielloni G, i in. Diagnosis of bladder cancer with hexylaminolaevulinat (Hexvix) «blue light» fluorescence cystoscopy: Initial single-centre experience. *Anticancer Research*. 2010; 30(4):1431–1432.
174. Bertrand J, Soustelle L, Gres P, i in. [Interest of flexible videocystoscopy in blue light (+Hexvix((R))) in consultation for the diagnosis of vesical tumor]. *Prog.Urol*. 2012; 22(1166-7087 (Print)):172–177.
175. Bonnal J-L, Rock A Jr, Gagnat A, i in. Confocal laser endomicroscopy of bladder tumors associated with photodynamic diagnosis: an ex vivo pilot study. *Urology*. 2012; 80(5):1162.e1–5.
176. Brancato T, Suriano F, D'Ascenzo R, i in. Two years endoscopic resection of bladder with photodynamic blue light: Preliminary results. *Journal of Endourology*. 2013; 27:A153.
177. Brancato T, Suriano F, Paulis G, i in. Blue light (PDD) in the endoscopic resection of NMIBC: Preliminary results of first 200 cases. *Anticancer Research*. 2013; 33(5):2261–2262.
178. Bunce C, Ayres BE, Griffiths TR, i in. The role of hexylaminolaevulinat in the diagnosis and follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int.* 2010; 105 Suppl 2(1464-410X (Electronic)):2–7.
179. Burger M, Zaak D, Stief CG, i in. Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. *Eur Urol*. 2007; 52(0302-2838 (Print)):142–147.
180. Burger M, Wieland WF, Otto W, i in. Reply. *Urology*. 2009; 74(6):1287–1288.
181. Burger M, Stief CG, Zaak D, i in. Hexaminolevulinat is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology*. 2009; 74(1527-9995 (Electronic)):1282–1286.

182. Burgues JP, Conde G, Iborra I, i in. Hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy improves detection and resection of bladder cancer: Experience of the Spanish B.L.U.E. group. *European Urology, Supplements*. 2010; 9(2):325.
183. Busetto GM, Panebianco V, De Berardinis E, i in. A new protocol of CT cystography with dual-source technique in the detection of bladder lesions. *Anticancer Research*. 2011; 31(5):1845.
184. Busetto GM, Panebianco V, Antonini G, i in. CT cystography in the detection of bladder tumors: A new noninvasive technique?. *European Urology, Supplements*. 2012; 11(1):e440–e440a.
185. Cha EK, Shariat SF. Potential role of photodynamic techniques combined with new generation flexible ureterorenoscopes and molecular markers for the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Adapting new technologies for the diagnosis and management of upper tract urothelial carcinoma. *BJU international*. 2012; 109(4):613–614.
186. Chappell BG, Wilby D, Ray E, i in. A comparison of re-resection rates for new G3PT1 bladder cancer, In patients randomized to initial blue light or white light resection. *BJU international*. 2009; 103:3.
187. Collaud S, Jichlinski P, Marti A, i in. An open pharmacokinetic study of hexylaminolevulinat-induced photodiagnosis after intravesical administration. *Drugs R D*. 2006; 7(1174-5886 (Print)):173–186.
188. Coombs L. Fluorescent diagnosis of the urinary bladder cancer - A comparison of two diagnostic modalities: Invited commentary. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2004; 1(1):26.
189. Szygula M, Wojciechowski B, Adamek M, i in. Fluorescent diagnosis of urinary bladder cancer - A comparison of two diagnostic modalities. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2004; 1(1):23–26.
190. Crawford E. Photodynamic therapy (PDT) after transurethral resection (TUR) for superficial papillary bladder carcinoma (SBC): a randomized trial. [abstract no: 556]. *European Journal of Cancer*. 1991; 27:S96.
191. Denzinger S, Wieland WF, Otto W, i in. Does photodynamic transurethral resection of bladder tumour improve the outcome of initial T1 high-grade bladder cancer? A long-term follow-up of a randomized study. *BJU Int*. 2008; 101(1464-410X (Electronic)):566–569.
192. Dobrowolska-Glazar B, Lipczynski W, Dobrowolski Z, i in. Comparison of fluorescence detection of flat bladder cancer after intravesical instillation of 5 Alpha Ala, Hexyl-ALA-ester and hypericin. *Urology*. 2009; 74(4):S298.
193. Draga ROP, Grimbergen MCM, Kok ET, i in. The quality of 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis and transurethral resection of bladder tumors: does the urologist play a role?. *Urologia internationalis*. 2012; 89(3):326–331.
194. Dragoescu PO, Enache M, Tomescu PI, i in. Use of hexaminolevulinat improves diagnosis sensitivity and treat ment efficiency of nonmuscle invasive bladder cancer. *European Urology, Supplements*. 2011; 10(9):633.
195. El-Mokadem I, Stewart S, Anderson CH, i in. Presence of residual disease at early re-TURBT is halved with complete PDD-TURBT compared with good quality white light TURBT (GQ-WLTURBT) and can be predicted by primary tumour features. *BJU international*. 2011; 108:9–10.
196. Oliva Encina J, Rioja Sanz C. Re: Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *European Urology*. 2012; 61(4):847–848.
197. Faba OR, Palou J, Breda A, i in. High-risk non-muscle-invasive bladder cancer: update for a better identification and treatment. *World journal of urology*. 2012; 30(6):833–840.
198. Farley SJ. Bladder cancer: Systematic support for photodynamic diagnosis. *Nature Reviews Urology*. 2010; 7(4):175.
199. Forster TH, Wyler S, Ruszat R, i in. [„... The better to see you with”--phothodynamic diagnostic in superficial bladder cancer]. *Praxis (Bern. 1994.)*. 2007; 96(1661-8157 (Print)):1631–1637.
200. Frampton JE, Plosker GL. Hexyl aminolevulinat in the detection of bladder cancer: profile report. *BioDrugs*. 2006; 20(1173-8804 (Print)):317–320.
201. Gakis G, Ngamsri T, Renninger M, i in. Photodynamic diagnosis-guided TUR-BT is an independent predictor for improved recurrence-free survival after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology*. 2013; 82(3):S208.
202. Gallagher KM, Stewart S, Anderson CH, i in. Recurrence at 1 year for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) is significantly lower following Photo-Dynamic Diagnosis (PDD) assisted TURBT compared with good quality white light TURBT (GQ-WLTURBT) - A prospective controlled study. *BJU international*. 2011; 108:9.
203. Gan C, Patel A, Fowler S, i in. Snapshot of transurethral resection of bladder tumours in the United Kingdom Audit (STUKA). *BJU international*. 2013; 112(7):930–935.
204. Gatti L, Pesenti N, Arrighi N, i in. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: Experience with hexaminolevulinat. *Anticancer Research*. 2010; 30(4):1497–1498.
205. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. One year recurrence rates in nonmuscle invasive bladder cancer after HAL cytoscopy - Blue light impact in the long run. *Journal of Endourology*. 2010; 24:A125.

206. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. One year recurrence rates in non-muscle invasive bladder cancer after HAL cytосcopy and TURBT - The impact of blue light in the long run. *European Urology, Supplements*. 2010; 9(6):644–645.
207. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, i in. Detection rates in HAL fluorescence cytосcopy for non-muscle invasive bladder cancer - Advantages of routine use after 300 procedures. *European Urology, Supplements*. 2010; 9(6):644.
208. Geavlete BF, Jecu M, Multescu DR, i in. The long term impact of HAL fluorescence cystoscopy in CIS patients - A nullmustnull for a difficult to treat pathology?. *European Urology, Supplements*. 2011; 10(9):633.
209. Glazar B, Dobrowolski Z, Lipczynski W, i in. Optimization of the diagnosis of tumors of the bladder using photodynamic diagnosis. *European Urology, Supplements*. 2011; 10(9):633.
210. Gomella L, Grossman HB, Droller M, i in. A meta-analysis of blue light cystoscopy with hexaminolevulinic acid in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Journal of Urology*. 2013; 189(4):e528.
211. Gravas S, Efsthathiou K, Zachos I, i in. Is there a learning curve for photodynamic diagnosis of bladder cancer with hexaminolevulinic acid hydrochloride?. *Can. J Urol*. 2012; 19(1195-9479 (Print)):6269–6273.
212. Grimm MO, Ackermann R. Transurethral resection of superficial bladder cancer: Technically safe, oncologically anything but perfect. *Journal of Urology*. 2005; 174(6):2086–2087.
213. Grossman HB. Editorial Comment. *Urology*. 2009; 74(4):856–857.
214. Guy L, Mahammedi H, Bastide C, i in. [Medical treatment of bladder cell carcinoma]. *Progrès en urologie: journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 2013; 23(15):1238–1245.
215. Hedelin H, Jonsson K, Salomonsson K, i in. Screening for bladder tumours in men aged 60-70 years with a bladder tumour marker (UBC) and dipstick-detected haematuria using both white-light and fluorescence cystoscopy. *Scand. J Urol Nephrol.* 2006; 40(0036-5599 (Print)):26–30.
216. Hermann GG, Mogensen K, Toft BG, i in. Outpatient diagnostic of bladder tumours in flexible cystoscopes: evaluation of fluorescence-guided flexible cystoscopy and bladder biopsies. *Scand. J Urol Nephrol.* 2012; 46(1651-2065 (Electronic)):31–36.
217. Horstmann M, Patschan O, Hennenlotter J, i in. Urinary - Based tumour markers evaluated either by white light or photodynamic transurethral resection in bladder cancer. Is there any difference?. *Journal of Urology*. 2009; 181(4):415–416.
218. Hovi S. Photodynamic diagnosis in bladder cancer detection and treatment (Project record). *Helsinki.: Finnish. Office for Health Care Technology Assessment*. 2010;
219. Inoue K, Fukuhara H, Shimamoto T, i in. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. *Cancer*. 2012; 118(4):1062–1074.
220. Jaromi P, Pinter Z, Szabo Z. The role of differentiated tissue sampling and fluorescence cystoscopy in the diagnosis and treatment of bladder cancer - 5 year experience. *European Urology, Supplements*. 2011; 10(9):634.
221. Jessen JP, Steiner R, Honeck P, i in. Prospective evaluation of routine fluorescence cystoscopy demonstrates significantly increased CIS detection. *Journal of Endourology*. 2011; 25:A289.
222. Jichlinski P, Wagnieres G, Forrer M, i in. Clinical value of fluorescence cystoscopy in the detection of superficial transitional cell carcinomas of the bladder. *Annales d'Urologie*. 1997; 31(1):43–48.
223. Jichlinski P. Fluorescence cystoscopy in the management of bladder cancer. *American Journal of Urology Review*. 2006; 4(3):67–69.
224. Joachim G, Makris A, Durt K, i in. Fluorescence enhanced cystoscopy and transurethral resection of bladder cancer improve the quality of resection, accuracy of staging and patients care. *Journal of Endourology*. 2009; 23:A63.
225. Jocham D, Beer M, Baumgartner R, i in. Long-term experience with integral photodynamic therapy of T1S bladder carcinoma. *Ciba Found. Symp.* 1989; 146(0300-5208 (Print)):198–205.
226. Karaolides T, Skolarikos A. Reply. *Urology*. 2012; 80(2):359–360.
227. Karl A, Zaak D, Stief CG. Incorporating fluorescence cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer into clinical practice. *Nature Clinical Practice Urology*. 2008; 5(8):424–425.
228. Karl A, Tritschler S, Stanislaus P, i in. Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy?. *BJU Int.* 2009; 103(1464-410X (Electronic)):484–487.
229. Karl A, Stanislaus P, Stadler T, i in. Photodynamic diagnosis in patients with T1G3 bladder cancer: Influence on recurrence and rate of deferred cystectomies. *European Urology, Supplements*. 2010; 9(2):325.
230. Lerner SP, Liu H, Wu MF, i in. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urol Oncol*. 2012; 30(1873-2496 (Electronic)):285–289.
231. Lipinski M, Jeromin L. Comparison of the bladder tumour antigen test with photodynamic diagnosis in patients with pathologically confirmed recurrent superficial urinary bladder tumours. *BJU Int.* 2002; 89(1464-4096 (Print)):757–759.

232. Lipinski M, Madej A, Markowski M, i in. Value of fluorescence - Guided transurethral resection of bladder tumours. *European Urology, Supplements*. 2010; 9(6):644.
233. Liu J-J, Droller MJ, Liao JC. New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *The Journal of urology*. 2012; 188(2):361–368.
234. Mariappan P, Bunce C, Cresswell J, i in. Hexaminolevulinat (HEXVIX) photodynamic diagnosis assisted transurethral bladder cancer surgery - Multicentre experience of the UK PDD users group. *BJU international*. 2012; 109:34.
235. Markowski M, Lipinski M, Różański W. Wartość badania fotodynamicznego przy kwalifikacji do leczenia chorych na nowotwory pęcherza moczowego. *Urologia Polska*. 2008; 61(Supl. 1):
236. Markowski M, Lipiński M, Krzeslak A, i in. HIF-1, GLUT1, endoglin, and BIRC5 expression in urine samples obtained from patients with bladder malignancies - after photodynamic diagnosis (PDD). *Central European journal of urology*. 2012; 65(3):146–150.
237. Massimiliano P, Cracco C, Scoffone C, i in. Fluorescence cystoscopy with hexaminolevulinat in bladder cancer: Our experience. *Journal of Endourology*. 2009; 23:A66.
238. Matsuyama H. Could basic research shed light on false positivity in photodynamic diagnosis?. *International Journal of Urology*. 2012; 19(8):695–696.
239. Mazerolles C, Allory Y, Camparo P, i in. Multicentric review of false positive lesions detected by hexyl-aminolevulinat fluorescent cystoscopy. *Journal of Urology*. 2010; 183(4):e452.
240. Miyake M, Nakai Y, Anai S, i in. Diagnostic approach for cancer cells in urine sediments by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic detection in bladder cancer. *Cancer science*. 2014; 105(5):616–22.
241. Montie JE. Hexylaminolaevulinat fluorescence cystoscopy in patients previously treated with intravesical bacille calmette-guerin. *Journal of Urology*. 2011; 185(1):100–101.
242. Nair R, Shaw G, Schaerf D, i in. Recurrence rates after photodynamic cystoscopic resection of TCC bladder. *Urology*. 2009; 74(4):S300.
243. Napodano G, Campitelli A, Realfonso T, i in. Photodynamic diagnosis of non muscle invasive bladder cancer: Preliminary experience. *Anticancer Research*. 2012; 32(5):1927–1928.
244. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M, i in. Randomised prospective evaluation of fluorescence for transurethral resection of the bladder: What is the real gain for diagnosis?. *Journal of Urology*. 2013; 189(4):e728.
245. O'Brien T, Thomas K. Bladder cancer: Photodynamic diagnosis can improve surgical outcome. *Nat.Rev.Urol*. 2010; 7(1759-4820 (Electronic)):598–599.
246. O'Brien T. Is fluorescent cystoscopy of cost/benefit/therapeutic value for carcinoma in situ of the bladder? No (a difficult task). *The Journal of urology*. 2013; 190(1):20–21.
247. Otto W, Burger M, Fritsche HM, i in. Photodynamic diagnosis for superficial bladder cancer: do all risk-groups profit equally from oncological and economic long-term results?. *Clin Med Oncol*. 2009; 3(1177-9314 (Electronic)):53–58.
248. Otto W, Fritsche HM, Dirmeyer M, i in. [Analysis of Clinical, Histopathological and Follow-Up Data on Transurethral Resections of the Bladder Performed during One Year at a University Centre]. *Aktuelle Urol*. 2010; 41(1438-8820 (Electronic)):316–319.
249. Pan Y, Volkmer JP, Liu JJ, i in. Endoscopic molecular imaging of human bladder cancer using a cd47 antibody. *Journal of Urology*. 2013; 189(4):e524.
250. Panus A, Dragoescu O, Maria C, i in. Photodynamic diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Urology*. 2013; 82(3):S211.
251. Patel A, Catto J, Rosario D, i in. Snapshot of transurethral resection of new bladder tumours in the uk audit (STUKA). *Journal of Urology*. 2013; 189(4):e529.
252. Peng Q. Editorial: Photodynamic therapy and detection. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 2006; 25(1-2):1–5.
253. Petrik R, Jirsa M, Dvorak E, i in. Fluorescence cystoscopy in the diagnostics and treatment of bladder tumors. *Biomed.Tech.(Berl)*. 1998; 43 Suppl(0013-5585 (Print)):74–75.
254. Pfister C, Descotes JL, Conort P, i in. Usefulness of hexvix fluorescence cystoscopy after BCG induction treatment. *European Urology, Supplements*. 2010; 9(2):92.
255. Poggio M, Scoffone C, Cracco C, i in. Fluorescence cystoscopy with Hexaminolevulinat in the diagnosis of bladder cancer: Our experience. *Journal of Endourology*. 2009; 23:A375–A376.
256. Porpiglia F, Poggio M, Cossu M, i in. Fluorescence cystoscopy with hexaminolevulinat in diagnosis and follow up of bladder cancer: Five-years experience. *Anticancer Research*. 2013; 33(5):2327.
257. Ray ER, Coker B, Chatterton K, i in. Improving bladder cancer outcomes: The impact of initiating a phase IV randomised controlled clinical trial. *British Journal of Medical and Surgical Urology*. 2009; 2(2):67–72.
258. Reek C, Rink M, Bloch M, i in. [Quality of care in patients with newly diagnosed bladder cancer: a prospective assessment in northern Germany]. *Der Urologe. Ausg. A*. 2013; 52(7):986–990.

259. Richterstetter M, Wullich B, Amann K, i in. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int.* 2012; 110(1464-410X (Electronic)):E76–E79.
260. Risager M, Nielsen T, Ebbensgaard N, i in. Reduction of recurrence in non-muscle invasive bladder cancer using photodynamic diagnosis and immediate post-TUR-B chemoprophylaxis. *Urology.* 2013; 82(3):S20–S21.
261. Roy A, Pal P, Arya M, i in. Photodynamic diagnostic cystoscopy. *BJU International.* 2012; 110(6):914–917.
262. Sagalowsky AI. Editorial comment. *Journal of Urology.* 2012; 188(1):62.
263. Scarpa RM, Cracco CM. Editorial comment. *Urology.* 2009; 74(1527-9995 (Electronic)):1286–1287.
264. Scoffone CM, Poggio M, Cracco CM, i in. Fluorescence cystoscopy with hexaminolevulinate in the diagnosis of bladder cancer: Our experience. *Journal of Urology.* 2009; 181(4):603.
265. Scoffone CM, Cracco CM, Poggio M, i in. Fluorescence cystoscopy with hexaminolevulinate in diagnosis and follow up of superficial high risk bladder cancer: Our experience with 100 procedures. *Journal of Endourology.* 2010; 24:A126.
266. Sievert KD, Kruck S. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy in bladder cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9(1744-8328 (Electronic)):1055–1063.
267. Skolarikos A, Karaolides T, Konandreas A, i in. Clinical significance of the diagnostic superiority of hexaminolevulinate-induced fluorescence cystoscopy over white light cystoscopy. *Journal of Endourology.* 2011; 25:A136.
268. Soloway MS, Droller MJ, Flanigan RC, i in. Superficial bladder disease: Case studies and therapeutic advances. *Urology.* 1992; 40(6 SUPPL.):11–22.
269. Stanislaus P, Zaak D, Stadler T, i in. Photodynamic diagnosis in patients with T1G3 bladder cancer: influence on recurrence rate. *World J Urol.* 2010; 28(1433-8726 (Electronic)):407–411.
270. Steinberg GD. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: A prospective, phase III multicenter study. Editorial comment. *Journal of Urology.* 2005; 174(3):866.
271. Steinberg GD. Editorial comment. *Journal of Urology.* 2010; 184(5):1913–1914.
272. Steiner R, Holten M, Wendt-Nordahl G, i in. Routine fluorescence cystoscopy leads to significantly increased detection of carcinoma in situ. *Journal of Urology.* 2012; 187(4):e518.
273. Stenzl A. Editorial: Bladder cancer: Work in progress. *Current Opinion in Urology.* 2009; 19(5):486–487.
274. Sterenberg HJCM, Robinson DJ. Photodynamic therapy: Clinical applications. *EJHP Practice.* 2010; 16(5):56–58.
275. Szygula M, Wojciechowski B, Adamek M, i in. Photodynamic vs autofluorescent diagnosis of urinary bladder using Xillix LIFE system. *Physica Medica.* 2004; 20(SUPPL. 1):55–57.
276. Taruttis A, Ntziachristos V. Translational optical imaging. *AJR. American journal of roentgenology.* 2012; 199(2):263–271.
277. Thomas K, O'Brien T. Optimising photodynamic diagnosis in the surgical management of bladder cancer. *Journal of Urology.* 2011; 185(4):e753.
278. Tomescu PI, Dragoescu PO, Enache MA, i in. Value of hexaminolevulinate fluorescent cystoscopy and resection in the management of non-muscle invasive bladder cancer. *European Urology, Supplements.* 2012; 11(1):e958–e958a.
279. Tritschler S, Scharf S, Karl A, i in. Validation of the Diagnostic Value of NMP22(registered trademark) BladderChek(registered trademark) Test as a Marker for Bladder Cancer by Photodynamic Diagnosis. *European Urology.* 2007; 51(2):403–408.
280. Tritschler S, Sommer ML, Straub J, i in. Urinary cytology in era of fluorescence endoscopy: redefining the role of an established method with a new reference standard. *Urology.* 2010; 76(1527-9995 (Electronic)):677–680.
281. Volpe A, Zanellato I, Billia M, i in. Fluorescent cystoscopy with hexaminolevulinate: Assessment of the diagnostic accuracy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Anticancer Research.* 2010; 30(4):1474.
282. Volpe A, Giraudo D, Zanellato I, i in. Fluorescent cystoscopy with hexaminolevulinate: Diagnostic accuracy for non muscle invasive bladder cancer. *Journal of Urology.* 2011; 185(4):e500.
283. Volpe A, Giraudo D, De Angelis P, i in. Fluorescent cystoscopy with hexaminolevulinate: Diagnostic accuracy for non muscle invasive bladder cancer. *Anticancer Research.* 2012; 32(5):1897–1898.
284. Vordos D. [Photodynamic diagnosis (cystoscopy with hexaminolevulinate) in the surveillance of urothelial lesions managed with conservative treatment]. *Annales de Pathologie.* 2010; 30(0242-6498 (Print)):115–116.
285. Wilby D, Chappell B, Ray E, i in. Comparison of re-resection rates for new G3pT1 bladder cancer, in patients randomised to initial blue light or white light resection: 1 year follow up data. *Journal of Endourology.* 2009; 23:A67.

286. Wilby DP, Chappell BG, Chatterton K, i in. 3 year follow up of 2 patient cohorts managed with hexylaminolevulinat photodynamic diagnosis (HAL PDD). Cohort A: Patients with multifocal recurrent papillary bladder tumours. Cohort B: Patients with positive urinary cytology (VUC) but no pathology found with conventional investigation. *European Urology, Supplements*. 2009; 8(4):153.
287. Witjes JA, Jichlinski P, Zaak D, i in. Hexyl aminolevulinat in the detection of bladder cancer. *Drugs*. 2006; 66(4):579–580.
288. Witjes JA. Is fluorescent cystoscopy of cost/benefit/therapeutic value for carcinoma in situ of the bladder? Yes. *The Journal of urology*. 2013; 190(1):19–20.
289. Wong KA, Pardy C, Zisengwe G, i in. Treatment of transitional cell cancer of the bladder using out-patient flexible cystoscopy and photodynamic assisted holmium laser ablation. *European Urology, Supplements*. 2011; 10(2):179.
290. Wong KA, Zisengwe G, Athanasiou T, i in. Outpatient laser ablation of non-muscle-invasive bladder cancer: is it safe, tolerable and cost-effective?. *BJU international*. 2013; 112(5):561–567.
291. Zaak D, Wieland WF, Stief CG, i in. Routine use of photodynamic diagnosis of bladder cancer: practical and economic issues (Provisional abstract). *European Urology, Supplements*. 2008; 7:536–541.
292. Zachou A, Bunce C, Mostafid H, i in. Low incidence of residual disease at early re-TURBT following initial PDD-TURBT for high grade NMIBC does not justify routine early re-TURBT in all-results of a multicentre observational study. *European Urology, Supplements*. 2012; 11(1):e956–e956b.
293. Zlotta A. Fluorescence cystoscopy: is flexible scope as effective as rigid?. *Eur Urol*. 2005; 47(0302-2838 (Print)):318.
294. Zumbraegel A, Bichler KH, Krause FS, i in. The photodynamic diagnosis (PDD) for early detection of carcinoma and dysplasia of the bladder. *Adv Exp. Med Biol.*. 2003; 539(0065-2598 (Print)):61–66.
295. Isfoss BL. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard. *BJU international*. 2011; 108(11):1703–1707.
296. Gakis G, Ngamsri T, Renninger M, i in. 999 Photodynamic diagnosis-guided TUR-BT is an independent predictor for improved recurrence-free survival after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *European Urology Supplements*. 2014; 13(1):e999–e999b.
297. Naya Y, Hongo F, Nakamura T, i in. Initial experience of combined use of PDD and NBI for detection for flat urothelial lesion. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(suppl; abstr e15511):
298. Rolevich AI, Sukonko OG, Krasny SA, i in. 1003 Recurrence prevention by combination of photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of the bladder and single postoperative intravesical chemotherapy instillation in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *European Urology Supplements*. 2014; 13(1):e1003.
299. Kwon JK, Lee J., Kang DH, i in. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection in patients with non-muscle invasive bladder cancer: 5-aminolaevulinic acid fluorescence versus hexylaminolevulinat fluorescence versus narrow band imaging. *Journal of Endourology. Conference: 32nd World Congress of Endourology and SWL, WCE 2014 Taipei Taiwan*. 2014;A267.
300. Witjes JA, Gomella LG, Stenzl A, i in. Safety of hexaminolevulinat for blue light cystoscopy in bladder cancer. A combined analysis of the trials used for registration and postmarketing data. *Urology*. 2014; 84(1):122–126.
301. Hillemanns P, Petry K-U, Soergel P, i in. Efficacy and safety of hexaminolevulinat photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2014; 46(6):456–461.
302. Karaoglu I, van der Heijden AG, Witjes JA. The role of urine markers, white light cystoscopy and fluorescence cystoscopy in recurrence, progression and follow-up of non-muscle invasive bladder cancer. *World Journal of Urology*. 2014; 32(3):651–659.
303. Knoll T, Holten M, Weiss C, i in. Routine hal-fluorescence cystoscopy improves detection rate of carcinoma in situ in transurethral bladder tumor resection (32nd World Congress of Endourology and SWL, WCE 2014 Taipei Taiwan (Republic of China)). *Journal of Endourology*. 2014; 28:pp A216–A217.
304. Norris B, Sapre N, Hayes L, i in. Introduction of blue light cystoscopy to an Australian teaching hospital (Poster no 265). *BJU International*. 2014; 113(Supplement 4):51–137.
305. Doehn C, Krockenberger K, Zumbel J, i in. Comparison of white-light, photodynamic diagnosis and narrow-band imaging for the detection of non-muscle invasive bladder cancer: Results from a randomized multicenter diagnostic phase-III study (abstract no. 23). *Eur Urol Suppl*. 2014; 13:e23.
306. Karl A, Weidlich P, Adam C, i in. Flexible photodynamic diagnosis of the bladder – ready for the outpatient setting? (abstract no. MP22-09). *The Journal of Urology*. 2014; 191(4S Supplement):e237–e238.

15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodny z PICO	14
Tabela 2.	Zestawienie czynników sprzyjających zachorowaniu na RPM [19–22]	22
Tabela 3.	Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego [10, 20]	22
Tabela 4.	Stopnie złośliwości nieinwazyjnych nowotworów urotelialnych wg WHO 2004 [9]	23
Tabela 5.	Klasyfikacja TNM z 2010 roku [9, 20]	24
Tabela 6.	Stopnie zaawansowania klinicznego RPM według TNM z 2010 roku [9, 20].....	26
Tabela 7.	Tabele punktowe opracowane przez EORTC do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM.....	33
Tabela 8.	Tabele punktowe opracowane przez CUETO do niezależnej oceny ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym mięśniówki RPM.....	34
Tabela 9.	Prawdopodobieństwo nawrotu/progresji w zależności od sumy punktów związanych z czynnikami ryzyka wg EORTC i CUETO	34
Tabela 10.	Wyniki analizy przeżycia specyficznego dla choroby na podstawie pracy Türkölmez 2007	35
Tabela 11.	Substancje fotouczulające stosowane w diagnostyce fotodynamicznej	39
Tabela 12.	Słowa kluczowe użyte w strategii wyszukiwania	45
Tabela 13.	Podsumowanie charakterystyk badań RCT dla TURBT-PDD vs TURBT-WLD.....	55
Tabela 14.	Podsumowanie charakterystyk dla badań jednoramiennych.....	58
Tabela 15.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby	60
Tabela 16.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do czasu do nawrotu choroby	61
Tabela 17.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do progresji choroby.....	62
Tabela 18.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do obecności guza resztkowego na podstawie Geavlete 2010	63
Tabela 19.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do zgonów	63
Tabela 20.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów i progresji choroby (dane długoterminowe)	64
Tabela 21.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do czasu do nawrotu choroby (dane długoterminowe).....	65
Tabela 22.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	66
Tabela 23.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla procedury fotodynamicznej w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem	67
Tabela 24.	Średnie ważone wyniki czułości i swoistości dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT (w nawiasach podano wartości mediany)	68
Tabela 25.	Podsumowanie wyników dotyczących częstości wykrywania zmian nowotworowych w badaniach RCT	68
Tabela 26.	Wyniki dotyczące dodatkowych zmian nowotworowych zidentyfikowanych wyłącznie za pomocą PDD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT.....	69
Tabela 27.	Wyniki fałszywie pozytywne dla porównania zabiegów PDD z WLD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT.....	70
Tabela 28.	Wyniki fałszywie pozytywne dla porównania zabiegów PDD z WLD – na podstawie badań RCT.....	70
Tabela 29.	Podsumowanie wyników pracy Dragoescu 2011 dla porównania PDD z WLD	71
Tabela 30.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania PDD vs WLD w odniesieniu do obecności guza resztkowego na podstawie Geavlete 2010	72

Tabela 31.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania PDD z WLD w odniesieniu do guzów szczątkowych.....	72
Tabela 32.	Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące hexylu aminolewulinianu zawarte w ChPL.....	74
Tabela 33.	Szczegółowa analiza przyczyn zgonów w badaniach Hermann 2011, Stenzl 2010 i O'Brien 2013 [74, 77, 82, 91].....	77
Tabela 34.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych.....	79
Tabela 35.	Podsumowanie wyników analizy klinicznej.....	86
Tabela 36.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	95
Tabela 37.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline / Biomed Central (przez PubMed).....	113
Tabela 38.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE.....	114
Tabela 39.	Wyniki wyszukiwania w The Cochrane Library.....	115
Tabela 40.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką uro-onkologiczną.....	117
Tabela 41.	Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej.....	119
Tabela 42.	Szczegółowe zestawienie wyników oceny wiarygodności badań jednoramiennych.....	154
Tabela 43.	Wyniki analizy w podgrupach dla porównania TURBT-PDD vs TRUBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby.....	156
Tabela 44.	Szczegółowe wyniki analizy trafności diagnostycznej dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – analiza uwzględniająca odsetek pacjentów (<i>patient-level</i>).....	158
Tabela 45.	Szczegółowe wyniki analizy trafności diagnostycznej dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – analiza uwzględniająca liczbę biopsji (<i>biopsy-level</i>).....	160
Tabela 46.	Szczegółowe wyniki dotyczące dodatkowych zmian nowotworowych zidentyfikowanych podczas zabiegów PDD – analiza uwzględniająca wyniki pacjentów (<i>patient-level</i>).....	166
Tabela 47.	Szczegółowe wyniki dotyczące fałszywie pozytywnych rezultatów – analiza uwzględniająca liczbę biopsji (<i>biopsy-level</i>).....	166
Tabela 48.	Szczegółowe wyniki dotyczące działań niepożądanych (bez SAE) z podziałem na rodzaj zdarzenia dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD.....	168
Tabela 49.	Szczegółowe wyniki dotyczące ciężkich działań niepożądanych dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD – wyniki badań randomizowanych.....	170
Tabela 50.	Szczegółowe wyniki dotyczące działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów poddanych zabiegom z wykorzystaniem PDD – wyniki badań jednoramiennych.....	175
Tabela 51.	Szczegółowe wyniki dotyczące ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów poddanych zabiegom z wykorzystaniem PDD – wyniki badań jednoramiennych.....	176
Tabela 52.	Zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie badań postmarketingowych w 5-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym okres 17.09.2004 – 30.09.2009.....	177
Tabela 53.	Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności.....	184
Tabela 54.	Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	187
Tabela 55.	Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry, ISRCTN.....	192
Tabela 56.	Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad.....	194
Tabela 57.	Formularz oceny wiarygodności badań diagnostycznych w skali QUADAS.....	194
Tabela 58.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań randomizowanych.....	195
Tabela 59.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań jednoramiennych.....	196
Tabela 60.	Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	197
Tabela 61.	Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych.....	197
Tabela 62.	Formularz ekstrakcji wyników dotyczących trafności diagnostycznej z badań RCT i jednoramiennych.....	197

16. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności (wg danych europejskich na 100 tys. osób) na RPM w Polsce w 2012 roku na tle danych z Europy z uwzględnieniem płci [5]	17
Wykres 2.	Struktura zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn w 2011 roku w Polsce [13]	18
Wykres 3.	Struktura zachorowań na nowotwory wśród kobiet w 2011 roku w Polsce [13].....	18
Wykres 4.	Liczba zachorowań na RPM w Polsce w latach 1990–2011wraz prognozą na rok 2012 i 2020 z uwzględnieniem płci [6, 13–15]	19
Wykres 5.	Liczba zgonów na RPM w Polsce w latach 1990–2012 wraz z prognozą na rok 2020 z uwzględnieniem płci [6, 14, 15, 17]	20
Wykres 6.	Podsumowanie wyników oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali QUADAS	58

17. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zestawienie podziału stopni złośliwości wg klasyfikacji WHO/ISUP z 2004 roku i klasyfikacji WHO z 1973 roku [9].....	24
Rysunek 2. Wewnątrzkomórkowa biosynteza hemu [47]	38
Rysunek 3. Procedura fotodynamiczna RPM z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) [30, 47]	39
Rysunek 4. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	51
Rysunek 5. Schemat badania Stenzl 2010.....	55

18. ANEKS

18.1. Wyniki przeszukania źródeł informacji medycznej

Tabela 37.
Wyniki wyszukiwania w bazie Medline / Biomed Central (przez PubMed)

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	"Bladder cancer"	22073
#2	Bladder cancer [MeSH]	43710
#3	Bladder AND (Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Neoplasm OR Neoplasm*)	68400
#4	"Urinary Bladder" AND (Neoplasm* OR Cancers OR Cancer)	51269
#5	"Carcinoma in situ"	21475
#6	CIS	85316
#7	"Urothelial cell carcinoma"	287
#8	"Urothelial bladder cancer"	235
#9	Urothel*	13724
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	175791
#11	Hexvix	38
#12	Cysview	1
#13	Hexylaminolevulinate	144
#14	Hexaminolevulinate	162
#15	"5-ALAHE"	135
#16	"hexyl-aminolevulinate"	24
#17	"aminolevulinic acid hexylester"	4
#18	"ALA hexyl ester"	16
#19	"hexa ALA"	3
#20	"(14C)-hexaminolevulinate"	1
#21	HAL	2106
#22	"HAL hydrochloride"	20
#23	"5-aminolevulinic acid hexyl ester"	135
#24	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	2228
#25	"Photodynamic diagnosis"	305
#26	"Fluorescence diagnosis"	160
#27	(photodynamic AND cystoscopy)	127
#28	"Fluorescence cystoscopy"	126

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#29	("transurethral resection" OR "transurethral electroresection" OR TUR OR TURB OR TURBT)	10750
#30	(Fluorescence OR Photodynamic OR "Fluorescent light" OR "Blue light" OR "Fluorescence-guided" OR "Hexaminolevulinate-guided")	342921
#31	#29 AND #30	224
#32	PDD	2382
#33	"Hexaminolevulinate-induced fluorescence"	4
#34	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #31 OR #32 OR #33	2917
#35	(#24 OR #34) AND #10	486
Data przeszukania: 17 września 2014		

Tabela 38.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	"Bladder cancer" AND [embase]/lim	41763
#2	Bladder AND (Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Neoplasm OR Neoplasm*) AND [embase]/lim	94348
#3	"Urinary Bladder" AND (Neoplasm* OR Cancers OR Cancer) AND [embase]/lim	11250
#4	"Carcinoma in situ" AND [embase]/lim	35330
#5	CIS AND [embase]/lim	99031
#6	"Urothelial cell carcinoma" AND [embase]/lim	501
#7	"Urothelial bladder cancer" AND [embase]/lim	377
#8	Urothel* AND [embase]/lim	18931
#9	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) AND [embase]/lim	229822
#10	Hexvix AND [embase]/lim	146
#11	Cysview AND [embase]/lim	11
#12	Hexylaminolevulinate AND [embase]/lim	42
#13	Hexaminolevulinate AND [embase]/lim	164
#14	"5-ALAHE" AND [embase]/lim	0
#15	"hexyl-aminolevulinate" AND [embase]/lim	29
#16	"aminolevulinic acid hexylester" AND [embase]/lim	6
#17	"ALA hexyl ester" AND [embase]/lim	16
#18	"hexa ALA" AND [embase]/lim	4
#19	"(14C)-hexaminolevulinate" AND [embase]/lim	1
#20	HAL AND [embase]/lim	2867
#21	"HAL hydrochloride" AND [embase]/lim	4
#22	"5-aminolevulinic acid hexyl ester" AND [embase]/lim	42
#23	(#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22) AND [embase]/lim	3080

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#24	"Photodynamic diagnosis" AND [embase]/lim	526
#25	"Fluorescence diagnosis" AND [embase]/lim	229
#26	(photodynamic AND cystoscopy) AND [embase]/lim	227
#27	"Fluorescence cystoscopy" AND [embase]/lim	212
#28	("transurethral resection" OR "transurethral electroresection" OR TUR OR TURB OR TURBT) AND [embase]/lim	20697
#29	(Fluorescence OR Photodynamic OR "Fluorescent light" OR "Blue light" OR "Fluorescence-guided" OR "Hexaminolevulinate-guided") AND [embase]/lim	387225
#30	#28 AND #29 AND [embase]/lim	516
#31	PDD AND [embase]/lim	3511
#32	"Hexaminolevulinate-induced fluorescence" AND [embase]/lim	5
#33	(#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #30 OR #31 OR #32) AND [embase]/lim	4427
#34	#23 OR #33 AND [embase]/lim	7286
#35	#34 AND #9 AND [embase]/lim	928
Data przeszukania: 17 września 2014		

Tabela 39.
Wyniki wyszukiwania w The Cochrane Library

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	"Bladder cancer"	1114
#2	Bladder AND (Cancer OR Cancers OR Carcinoma OR Tumor OR Tumors OR Tumour OR Neoplasm OR Neoplasm*)	2395
#3	"Urinary Bladder" AND (Neoplasm* OR Cancers OR Cancer)	1257
#4	"Carcinoma in situ"	713
#5	CIS	9201
#6	"Urothelial cell carcinoma"	9
#7	"Urothelial bladder cancer"	13
#8	Urothel*	294
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	11978
#10	Hexvix	6
#11	Cysview	1
#12	Hexylaminolevulinate	5
#13	Hexaminolevulinate	20
#14	"5-ALAHE"	0
#15	"hexyl-aminolevulinate"	2
#16	"aminolevulinic acid hexylester"	0
#17	"ALA hexyl ester"	0
#18	"hexa ALA"	0

L.p.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#19	"(14C)-hexaminolevulinate"	0
#20	HAL	180
#21	"HAL hydrochloride"	0
#22	"5-aminolevulinic acid hexyl ester"	0
#23	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	193
#24	"Photodynamic diagnosis"	15
#25	"Fluorescence diagnosis"	11
#26	(photodynamic AND cystoscopy)	14
#27	"Fluorescence cystoscopy"	15
#28	("transurethral resection" OR "transurethral electroresection" OR TUR OR TURB OR TURBT)	2377
#29	(Fluorescence OR Photodynamic OR "Fluorescent light" OR "Blue light" OR "Fluorescence-guided" OR "Hexaminolevulinate-guided")	2797
#30	#28 AND #29	38
#31	PDD	187
#32	"Hexaminolevulinate-induced fluorescence"	2
#33	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #30 OR #31 OR #32	240
#34	#23 OR #33	416
#35	#34 AND #9	86
Data przeszukania: 17 września 2014		

Tabela 40.
Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką uro-onkologiczną.

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
American Urological Association (AUA)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	<p>Abstrakty konferencyjne 2012 – wyszukiwanie automatyczne na stronie towarzystwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hexvix: 1 • Cysview: 0 • Hexaminolevulinate: 2 • Hexylaminolevulinate: 0 • Photodynamic diagnosis: 2 • fluorescence cystoscopy: 2 • PDD: 3 <p>Abstrakty konferencyjne 2013 – wyszukiwanie automatyczne na stronie towarzystwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hexvix: 1 • Cysview: 0 • Hexaminolevulinate: 3 • Hexylaminolevulinate: 0 • Photodynamic diagnosis: 4 • fluorescence cystoscopy: 5 • PDD: 5 <p>Abstrakty konferencyjne 2014 – wyszukiwanie automatyczne na stronie towarzystwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hexvix: 2 • Cysview: 1 • Hexaminolevulinate: 0 • Hexylaminolevulinate: 2 • Photodynamic diagnosis: 3 • fluorescence cystoscopy: 6 • PDD: 3 <p>Abstrakty konferencyjne – wyszukiwanie automatyczne na stronie czasopisma <i>The Journal of Urology</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hexvix: 10 • Cysview: 2 • Hexaminolevulinate: 2 • Hexylaminolevulinate: 3 • Photodynamic diagnosis: 36 • fluorescence cystoscopy: 1973 • PDD: 53
British Association of Urological Surgeons (BAUS)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	<ul style="list-style-type: none"> • Hexvix: 2 • Cysview: 0 • Hexaminolevulinate: 2 • Hexylaminolevulinate: 3 • Photodynamic diagnosis: 15 • fluorescence cystoscopy: 3 • PDD: 4
Canadian Urological Association (CUA)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	0

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
European Association of Urology (EAU)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	<ul style="list-style-type: none"> • Hexvix: 4 • Cysview: 0 • Hexaminolevulinate: 0 • Hexylaminolevulinate: 1 • Photodynamic diagnosis: 4 • fluorescence cystoscopy: 0 • PDD: 5
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	0
Japanese Urological Association (JUA)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	0
Scandinavian Association of Urology (NUF)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	0
		<p>Wyszukiwanie na stronach czasopism zajmujących się tematyką urologiczną:</p> <p><i>Central European Journal of Urology:</i> Hexvix: 0 Cysview: 0 Hexaminolevulinate: 0 Hexylaminolevulinate: 0 Photodynamic diagnosis: 1 fluorescence cystoscopy: 0 PDD: 1</p> <p><i>Przegląd Urologiczny:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hexvix: 3 • Cysview: 0 • Hexaminolevulinate: 2 • Hexylaminolevulinate: 0 • Photodynamic Diagnosis: 63 • fluorescence cystoscopy: 7 • PDD: 11 </p> <p><i>Urologia Polska:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate: 0 • Photodynamic Diagnosis: 559 • PDD: 11 • fluorescence cystoscopy: 78 </p> <p><i>BJU International:</i> Hexvix: 0 Cysview: 0 Hexaminolevulinate: 2 Hexylaminolevulinate: 3 Photodynamic Diagnosis: 6 fluorescence cystoscopy: 2 PDD: 3</p>
Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	
Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ)	Hexvix, Cysview, Hexaminolevulinate, Hexylaminolevulinate, Photodynamic diagnosis, fluorescence cystoscopy, PDD	0
Data przeszukania: 29 września 2014		

Tabela 41.

Słowa kluczowe zastosowane w celu przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania
Trip Database, National Guideline Clearinghouse, U.S National Library of Medicine, New Zealand Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, CRD	Hexvix, Cysview, Haxaminolevulinate, HAL, Bladder cancer, Bladder cancer AND cystoscopy
ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register	Hexvix, Cysview, Haxaminolevulinate, HAL, Bladder cancer, Bladder cancer AND cystoscopy
FDA, MHRA, EMA, TGA	Hexvix, Cysview, Haxaminolevulinate, PDD
URPLWMIPIB	Hexvix, Hexaminolevulinatum
strony producentów leku	Stosowano słowa kluczowe (w języku polskim i/lub angielskim) odnoszące się do substancji czynnych lub nazw handlowych preparatu (hexaminolevulinate / Hexvix / Cysview) oraz do populacji (bladder cancer).

18.2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

18.2.1. Badania randomizowane

Dragoescu 2011					
Randomizowana, jednoośrodkowa, pojedynczo zaślepiąca próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu zwiększonej detekcji RPM z zastosowaniem HAL					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Pacjenci z pierwotnym RPM nienaciekającym mięśniówki.		BD			
Oceniane punkty końcowe					
8. Częstość wykrywania zmian nowotworowych;					
9. Nawrót choroby;					
10. Przeżycie wolne od nawrotu.					
Charakterystyka populacji					
Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	22	22	44	ND	
Wiek w latach – średnia (SD)	58,77 (14,31)	62,09 (12,46)	60,40 (9,40)	NS	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	82%	73%	78%	NS	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	BD	BD	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	100%	100%	100%	NS
	Nawracający	BD	BD	BD	BD
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD

Dragoescu 2011				
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD
Interwencja i komparator				
Schemat badania	PDD vs WLD; układ równoległy			
Interwencja	WLD oraz PDD (z zastosowaniem HAL w dawce 85 mg we wlewce dopęcherzowej)			
Komparator	WLD			
Terapia uzupełniająca	rodzaj	CTH dopęcherzowa: Farmorubicyna. Dodatkowo, w zależności od grupy ryzyka, pacjenci otrzymywali CTH ± BCG.		
	% pacjentów	100% (farmorubicyna)		
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii/TURBT			
Okres obserwacji	12 mies.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	TAK; brak opisu metody			
Ukrycie kodu alokacji	BD			
Zaślepienie	Pojedyncze; brak opisu metody			
Utrata z badania (%)	BD			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	TD: ITT Sk: ITT			
Ocena w skali Jadad	1/5			
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Rumunia)			
Sponsor badania	National Exploratory Research Project Program (PCE-2), CNCSIS			
Geavlete 2010				
Randomizowana, jednośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu PDD z zastosowaniem HAL na skuteczność kliniczną u pacjentów z podejrzeniem RPM				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Pacjenci z podejrzeniem RPM, na podstawie wyniku cytologii osadu moczu lub USG.		1. Krwiomocz makroskopowy, leukocyturia umiarkowana do poważnej; 2. Wcześniejsza terapia dopęcherzowa w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 11. Podejrzenie chorób górnych dróg moczowych.		
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK: 1. Obecność guzów szczątkowych		Pozostałe oceniane PK: 1. Częstość wykrywania zmian nowotworowych		
Charakterystyka populacji				
Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	223	223	446	ND

Geavlete 2010				
Wiek w latach – średnia (zakres)	BD	BD	64 (32–86)	BD
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	BD	BD	73%	BD
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	BD	BD	BD
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	BD	BD	BD
	Nawracający	BD	BD	BD
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD
Interwencja i komparator				
Schemat badania	PDD vs WLD; układ równoległy			
Interwencja	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL (BD nt. dawkowania)			
Komparator	WLD			
Terapia uzupełniająca	rodzaj	CTH dopęcherzowa (mitomycyna C)		
	% pacjentów	100% (mitomycyna C)		
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT			
Okres obserwacji	6 tyg.			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa; metoda kopertowa			
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne			
Zaślepienie	BD			
Utrata z badania (%)	BD			
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority			
Metoda analizy wyników	TD: mITT Sk: PP			
Ocena w skali Jadad	2/5			
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Rumunia)			
Sponsor badania	BD			

Geavlete 2011	
Randomizowana, jednośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu zwiększonej detekcji RPM z zastosowaniem HAL	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Geavlete 2011				
1. Pacjenci z podejrzeniem RPM, na podstawie wyniku cytologii osadu moczu i/lub USG.	1. Krwiomocz makroskopowy, leukocyturia umiarkowana do poważnej; 2. Pacjenci stosujący terapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed badaniem; 3. Podejrzenie nowotworu górnych dróg moczowych; 4. Pacjenci ze zdiagnozowanym RPM na podstawie badania cystoskopowego.			
Oceniane punkty końcowe				
1. Częstość wykrywania zmian nowotworowych; 2. Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych; 3. Wyniki fałszywie pozytywne; 4. Obecność guzów szczątkowych; 5. Zmiana sposobu leczenia; 6. Nawrót choroby; 7. Progresja.				
Charakterystyka populacji				
Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	181	181	362	ND
Wiek w latach – średnia (zakres)	BD	BD	66,8 (31–85)	BD
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	BD	BD	74%	BD
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	BD	BD	BD
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	BD	BD	BD
	Nawracający	BD	BD	BD
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD
Interwencja i komparator				
Schemat badania	PDD vs WLD; układ równoległy			
Interwencja	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL (BD nt. dawkowania)			
Komparator	WLD			
Terapia uzupełniająca	rodzaj	CTH dopęcherzowa (mitomycyna C), dalsze leczenie w zależności od ryzyka nawrotu (CTH/BCG).		
	% pacjentów	100% (mitomycyna C)		
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT			
Okres obserwacji	2 lata			
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA			
Randomizacja	Prawidłowa; metoda kopertowa			
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe ^a			
Zaślepienie	BD			

Geavlete 2011	
Utrata z badania (%)	PDD: 17/142 (12%) WLD: 13/127 (10%) Opis utraty z badania niejasny
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	TD: PP Sk: PP
Ocena w skali Jadad	2/5
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Rumunia)
Sponsor badania	BD

a) Ukrycie kodu alokacji zapewniono poprzez kolejną numerację nieprzezroczystych, zabezpieczonych kopert.

Gkritisios 2013					
Randomizowana, jednośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności klinicznej PDD z zastosowaniem HAL					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Pacjenci z podejrzeniem lub ze zdiagnozowanym RPM nienaciekającym mięśniówki,		1. Porfiria,			
2. Pacjenci z nawrotem choroby, po ≥ 3 mies. od pierwszego zabiegu TURBT.		2. Krwimocz makroskopowy,			
		3. Alergia na HAL,			
		4. Obecność >4 pojedynczych guzów w pęcherzu,			
		5. Obecność dużych (>3 cm średnicy) guzów.			
		6. Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 tyg. (liczone od ostatniego podania leku) stosowano BCG lub chemioterapię.			
Oceniane punkty końcowe					
1. Czułość (częstość wykrywania zmian nowotworowych),					
2. nawrot choroby,					
3. AE.					
Charakterystyka populacji					
Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów ^a	66	64	130	ND	
Wiek w latach – średnia (SD)	66 (BD)	68 (BD)	67 (BD)	0,399	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	80%	88%	84%	NS	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	BD	BD	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	37	52	44	0,167
	Nawracający	63	48	56	NS
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD
Interwencja i komparator					
Schemat badania	PDD vs WLD; układ równoległy				
Interwencja	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 85 mg w 50 ml wlewki dopęcherzowej				

Gkritisios 2013	
Komparator	WLD
Terapia uzupełniająca	CTH dopęcherzowa (epirubicyna, 50 mg)
rodzaj	
% pacjentów	100%
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii/TURBT
Okres obserwacji	40 mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; randomizacja komputerowa metodą permutowanych bloków
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne
Zaślepienie	Brak
Utrata z badania (%)	PDD: 18/66 (27) WLD: 27/64 (42) Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	TD: PP Sk: PP
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Grecja)
Sponsor badania	BD

a) Charakterystyka dotyczy 104 pacjentów (PDD: 54; WLD: 50).

Herman 2011				
Randomizowana, dwuśrodkowa, niezaślepiena próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu PDD z zastosowaniem HAL na częstość wczesnych nawrotów RPM				
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci >18 r.ż.; 2. Pacjenci z podejrzeniem RPM w stadium zaawansowania Ta i/lub T1, na podstawie wyniku cystoskopii wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krwimocz makroskopowy, porfiria; 2. Nadwrażliwość na HAL. 			
Oceniane punkty końcowe				
I-rzędowy PK:	Pozostałe PK:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nawrót choroby 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Częstość wykrywania zmian nowotworowych; 2. Wyniki fałszywie pozytywne; 3. AEs. 			
Charakterystyka populacji				
Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów	115 ^a	118	233	ND
Wiek w latach – średnia (SD)	BD ^b	BD	BD	BD
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	BD ^c	BD	BD	BD
Czas trwania choroby w latach – średnia (±SD)	BD	BD	BD	BD

Herman 2011					
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	BD	BD	BD	BD
	Nawracający	BD	BD	BD	BD
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	9%	9%	9%	BD
	CTH (mitomycyna C)	3%	3%	3%	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD
Interwencja i komparator					
Schemat badania	PDD vs WLD; układ równoległy				
Interwencja	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l				
Komparator	WLD				
Terapia uzupełniająca	rodzaj	Brak			
	% pacjentów	ND			
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem TURBT				
Okres obserwacji	12 mies.				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	TAK; brak opisu metody				
Ukrycie kodu alokacji	BD				
Zaślepienie	Brak				
Utrata z badania (%)	88/233 (38%) Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo				
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority				
Metoda analizy wyników	TD: mITT Sk: PP Bp: ITT				
Ocena w skali Jadad	2/5				
Lokalizacja badania	Dwuośrodkowe (Dania)				
Sponsor badania	PhotoCure, The Juchum and the Boemske Foundations				

a) Analiza trafności diagnostycznej uwzględniała 90 pacjentów.

b) Średni wiek pacjentów zakwalifikowanych do analizy trafności diagnostycznej wynosił w grupie PDD: 71 (35–96), a w grupie WLD: 69 (41–92).

c) Odsetek mężczyzn w grupie zakwalifikowanej do analizy trafności diagnostycznej wynosił 75%.

Karaolides 2012					
Randomizowana próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu PDD z zastosowaniem HAL na skuteczność kliniczną u pacjentów z podejrzeniem RPM					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Pacjenci z podejrzeniem RPM, na podstawie wyniku: USG / CT / cystoskopii / cytologii osadu moczu.		1. Pacjenci stosujący immunoterapię lub chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed badaniem; 2. W wywiadzie nowotwór górnych dróg moczowych i/lub rak pęcherza z udokumentowanym nawrotem w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania.			
Oceniane punkty końcowe					
I-rzędowy PK:		Pozostałe oceniane PK:			
1. Nawrót choroby; 2. Przeżycie wolne od nawrotu.		1. Mediana czas do nawrotu; 2. Progresja.			
Charakterystyka populacji					
Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów ^a	49	53	102	ND	
Wiek w latach – średnia (zakres)	66,29 (37–82)	63,82 (39–88)	65	NS	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	80%	89%	85%	NS	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	BD	BD	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	71%	76%	73%	NS
	Nawracający	29%	24%	27%	NS
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD
Interwencja i komparator					
Schemat badania	PDD vs WLD, układ równoległy				
Interwencja	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL we wlewce dopęcherzowej (BD nt. dawkowania)				
Komparator	WLD				
Terapia uzupełniająca	rodzaj	CTH dopęcherzowa (Epirubicyna), dalsze leczenie w zależności od grupy ryzyka (CTH/BCG)			
	% pacjentów	100% (Epirubicyna)			
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT				
Okres obserwacji (mediana [zakres])	PDD: 17,5 mies. (6–25 mies.) WLD: 14 mies. (4,5–25 mies.)				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	TAK, brak opisu metody				
Ukrycie kodu alokacji	BD				
Zaślepienie	BD				

Karaolides 2012	
Utrata z badania (%)	PDD: 8/49 (16%) WLD: 8/53 (15%) Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	Sk: PP
Ocena w skali Jadad	2/5
Lokalizacja badania	BD
Sponsor badania	BD

a) Charakterystyka dotyczy 86 pacjentów (PDD: 41; WLD: 45).

Neuzillet 2014	
Randomizowana, dwuośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności klinicznej PDD z zastosowaniem HAL w zabiegu pierwotnym zabiegu TURBT oraz re-TURBT	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z pierwotnym RPM nienaciekającego mięśniówki, na podstawie cystoskopii z wykorzystaniem cystoskopu giętkiego oraz z pozytywnym wynikiem cytologii osadu moczu, wskazującym na obecność komórek o wysokim stopniu złośliwości. 	<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z podejrzeniem RPM naciekającego mięśniówkę, Makroskopowy krwiomocz, Podejrzenie chorób górnych dróg moczowych podstawie wyników badania USG lub CT.

Oceniane punkty końcowe

- Liczba zmian nowotworowych zidentyfikowana podczas pierwszego TURBT i re-TURBT.

Charakterystyka populacji

Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	72	79	151	ND	
Wiek w latach – średnia (SD)	74 (10,3)	74 (10,4)	74 (10,3)	0,92	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	89%	87%	88%	0,81	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	BD	BD	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	100%	100%	100%	NS
	Nawracający	BD	BD	BD	BD
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD

Interwencja i komparator

Schemat badania^a	PDD vs WLD; układ równoległy	
Interwencja	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Komparator^a	WLD	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD

Neuzillet 2014	
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem TURBT
Okres obserwacji	4-6 tyg.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK; metoda komputerowa (kod generowany komputerowo)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	BD
Utrata z badania (%) ^b	PDD: 29/72 (40) WLD: 29/79 (37) Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	TD: ITT
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Dwuośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	BD

a) Protokół badania Neuzillet 2014 przewidywał wykonanie ponownego zabiegu TURBT (re-TURBT) u pacjentów u których: i) pierwszy zabieg był niekompletny, ii) w materiale do badania histopatologicznego nie stwierdzono mięśniówki właściwej z wyjątkiem zmian T1G1 i pierwotnych zmian CIS, iii) stwierdzono obecność zmian T1, iv) stwierdzono obecność zmian G3 z wyjątkiem zmian CIS. W obu grupach pacjentów zabieg TURBT wykonywano w świetle białym a potem w świetle niebieskim (WLD + PDD).

b) Pacjenci, u których nie wykonano re-TURBT.

O'Brien 2013					
Randomizowana, jednośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny skuteczności klinicznej PDD z zastosowaniem HAL					
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia			
1. Pacjenci z podejrzeniem RPM nienaciekającego mięśniówki, na podstawie cystoskopii przesiewowej (z wykorzystaniem cystoskopu giętkiego).		1. Pacjenci z podejrzeniem RPM naciekającego mięśniówkę,			
		2. Pacjenci z RPM w wywiadzie,			
		3. Porfiria,			
		4. Cięża,			
		5. Nadwrażliwość na pochodne 5-ALA.			
Oceniane punkty końcowe					
1. Nawroty choroby					
2. Progresja					
3. AE związane z ocenianą interwencją					
Charakterystyka populacji					
Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	129	120	249	ND	
Wiek w latach – średnia (zakres)	68 (31–95)	68 (29–90)	68 (29–95)	1,0	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	74%	73%	74%	1,0	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	BD	BD	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	100%	100%	100%	NS
	Nawracający	0%	0%	0%	BD

O'Brien 2013					
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD	BD	BD	BD
	CTH	BD	BD	BD	BD
Interwencja i komparator					
Schemat badania	PDD vs WLD; układ równoległy				
Interwencja	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l				
Komparator	WLD				
Terapia uzupełniająca	rodzaj	CTH dopęcherzowa (mitomycyna C) BCG / BCG + mitomycyna C u pacjentów z nowotworem o wysokim stopniu złośliwości (high-grade) lub zmianami CIS			
	% pacjentów	70% (mitomycyna C – pojedyncze podanie) ^a 30% (BCG / BCG + mitomycyna C / mitomycyna C – cykl) ^b			
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii/TURBT				
Okres obserwacji	36 mies.				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA				
Randomizacja	TAK; metoda kopertowa				
Ukrycie kodu alokacji	Niejasne				
Zaślepienie	Brak				
Utrata z badania (%) ^c	PDD: 66/129 (51) WLD: 53/120 (44) Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo				
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority				
Metoda analizy wyników	Sk: PP				
Ocena w skali Jadad	2/5				
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Wielka Brytania)				
Sponsor badania	Photocure; Guy's and St Thomas' Hospitals				

a) PDD vs WLD; p = 0,04.

b) PDD vs WLD; p = 0,2

c) Dotyczy pierwszych 12 mies. okresu obserwacji.

Stenzl 2010	
Randomizowana, wielośrodkowa próba kliniczna, zaprojektowana do oceny wpływu trafności diagnostycznej RPM z zastosowaniem HAL	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Stenzl 2010

1. Pacjenci ≥ 18 r.ż.;
 2. Pacjenci z podejrzeniem RPM w stadium zaawansowania Ta i/lub T1, na podstawie wyniku cystoskopii wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych;
 3. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem nawrotu wynikającym z obecności ≥ 1 pierwotnego lub z obecności nawracającego guza brodawkowatego lub nawrotu w ciągu 12 mies. wcześniej zdiagnozowanej choroby.
1. Krwimocz makroskopowy, porfiria;
 2. Pacjenci stosujący immunoterapię BCG lub wielokrotną chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed pierwotnym TURBT;
 3. Nadwrażliwość na HAL i substancje pochodne.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

1. Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych.

Pozostałe PK:

1. Wyniki fałszywie pozytywne;
2. Nawrót choroby;
3. Czas do nawrotu;
4. Progresja;
5. AE.

Charakterystyka populacji

Grupa	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.	
Liczba pacjentów	395	384	779	ND	
Wiek w latach – średnia (SD) ^a	68 (10,8)	69,6 (10,7)	69	NS	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów) ^a	78,2%	79,6%	78,9%	NS	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD) ^a	4,4 (4,9)	5,0 (5,8)	4,7	BD	
Rodzaj nowotworu ^a (% pacjentów)	Pierwotny	37,3%	43,9%	40,7%	NS
	Nawracający	62,7%	56,1%	59,4%	NS
Wcześniejsza terapia (% pacjentów) ^a	BCG	19,4%	20,4%	19,9%	NS
	CTH	20,2%	24,3%	22,3%	NS
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD) ^a	BCG	2,9 (3,1)	3,9 (4,4)	3,4	BD
	CTH	2,2 (4,9)	1,9 (2,2)	2,1	BD

Interwencja i komparator

Schemat badania	PDD vs WLD; układ równoległy	
Interwencja	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Komparator	WLD	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BCG u pacjentów z T1 lub CIS
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji [średnia]	PDD: 54,6 mies.; WLD: 53,6 mies.	

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	Prawidłowa randomizacja komputerowa; stratyfikacja: historia choroby (pierwotny/nawracający RPM)
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe
Zaślepienie	Brak

Stenzl 2010	
Utrata z badania (%)	PDD: 221/421 (52,5%) WLD: 179/381 (47%) Przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	TD: mITT, PP Sk: mITT, PP Bp: ITT
Ocena w skali Jadad	3/5
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa)
Sponsor badania	Photocure ASA

a) Charakterystyka dotyczy 551 pacjentów (mITT), PDD: 271, WLD: 280.

18.2.2. Badania jednoramienne

Blanco 2010		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane w celu oceny PDD z użyciem HAL we wczesnym wykrywaniu dysplazji i zmian CIS u pacjentów z RPM o wysokim ryzyku progresji		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci z RPM o wysokim ryzyku progresji.	1. Krwiomocz makroskopowy, porfiria; 2. Ostre stany zapalne dróg moczowych; 3. Wielolekowe reakcje alergiczne; 4. Karmienie piersią oraz niewystarczające metody antykoncepcyjne (kobiety).	
Oceniane punkty końcowe		
1. Czulość (częstość wykrywanych zmian), swoistość, PPV, NPV; 2. AEs.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	30	
Wiek w latach – średnia (SD) (zakres)	67 (7,8) (46–76)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	80%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	37%
	Nawracający	63%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia	rodzaj BCG (w zależności od grupy ryzyka)	

Blanco 2010		
uzupełniająca	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i biopsją	
Okres obserwacji	10 dni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D II	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (9); NIE (2); NIEJASNE (3)	
Lokalizacja badania	BD	
Sponsor badania	BD	
Charbit 2014		
Retrospektywne, dwuśrodkowe badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci z RPM o wysokim ryzyku, Ta, T1, CIS lub jednoczesnym z CIS		1. BD
Oceniane punkty końcowe		
1. Czulość (częstość wykrywania zmian nowotworowych)		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	54	
Wiek w latach – średnia (zakres)	BD	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	BD	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	BD
	Nawracający	BD
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	TAK (100%)
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	6 tyg.
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Retrospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 85 mg	
Terapia	rodzaj	BD

Charbit 2014		
uzupełniająca	% pacjentów	BD
Okres leczenia		Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem TURBT
Okres obserwacji – mediana		BD
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM		D III-2
Utrata z badania (%)		BD
Testowana hipoteza wyjściowa		BD
Metoda analizy wyników		ITT
Ocena w skali QUADAS		TAK (9); NIE (4); NIEJASNE (1)
Lokalizacja badania		Dwuośrodkowe (Francja)
Sponsor badania		Badanie niezależne

Colombo 2007		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD u pacjentów ze zmianami CIS w trakcie leczenia BCG		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowanymi zmianami CIS, otrzymujący terapię BCG; Pacjenci, u których od ostatniej instylacji BCG upłynęło ≥ 3 tyg. 		BD
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> Wyniki fałszywie pozytywne 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		–
Liczba pacjentów ^a		49
Wiek w latach – średnia (SD)		70 (12)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)		BD
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)		BD
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	BD
	Nawracający ^b	100%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	100%
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania		Prospektywne
Interwencje		WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL o stężeniu 8 mmol/l

Colombo 2007		
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	–
Okres leczenia		Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT
Okres obserwacji [średnia]		BD
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM		D III-1
Utrata z badania (%)		BD
Testowana hipoteza wyjściowa		BD
Metoda analizy wyników		ITT
Ocena w skali QUADAS		TAK (8); NIE (1); NIEJASNE (5)
Lokalizacja badania		BD
Sponsor badania		BD

a) U 29 pacjentów (59%) w ramach PDD stosowano HAL, natomiast u pozostałych 20 ALA (41%).

b) Pacjenci ze zdiagnozowanym CIS.

Ferre 2013		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane w celu oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL w wykrywaniu RPM		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowany RPM w oparciu o obecność zmian brodawkowatych pęcherza lub z podejrzeniem RPM na podstawie cystoskopii. 		<ol style="list-style-type: none"> Terapia BCG lub mitomycyną C w ciągu ostatnich 3 mies. poprzedzających screening.
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> Czułość (częstość wykrywanych zmian), swoistość, PPV, NPV, Wielogniskowość wykrytych zmian. 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		–
Liczba pacjentów		107
Wiek w latach – średnia (SD) (zakres)		66 (35–97)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)		83%
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)		BD
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	36%
	Nawracający	6%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	6%
	CTH	1%
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania		Prospektywne

Ferre 2013		
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 1,7 mg/ml	
Terapia uzupełniająca	rodzaj BCG, mitomycyna C, % pacjentów BD	
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii/TURBT	
Okres obserwacji	48 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (10); NIE (3); NIEJASNE (1)	
Lokalizacja badania	BD	
Sponsor badania	BD	
Geavlete 2009		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z podejrzeniem RPM, na podstawie wyników cytologii osadu moczu i/lub obecności krwimoczu. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krwimocz makroskopowy, postać umiarkowana do poważnej leukocyturii; 2. RPM w wywiadzie lub podejrzenie nowotworu górnych dróg moczowych. 	
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czułość (częstość wykrywania zmian nowotworowych), 2. Wyniki fałszywie pozytywne 3. AE 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	70	
Wiek w latach – średnia (zakres)	66 (34–83)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	70%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	ND	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	100%
	Nawracający	–
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	ND
	CTH	ND
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	ND
	CTH	ND
Interwencja i komparator		

Geavlete 2009	
Schemat badania	Prospektywne
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem 50 ml HAL o stężeniu 8 mmol/l
Terapia uzupełniająca	rodzaj BD % pacjentów BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT
Okres obserwacji- średnia (zakres)	5 mies. (18–22 tyg.)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2
Utrata z badania (%)	BD
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali QUADAS	TAK (10); NIE (2); NIEJASNE (2)
Lokalizacja badania	BD
Sponsor badania	BD

Grossman 2007 / Fradet 2007	
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z podejrzeniem RPM lub ze zdiagnozowanym RPM spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów: Zdiagnozowany RPM w stopniu zaawansowania Ta/T1 lub o stopniu złośliwości G2-3; Guz o średnicy > 3cm; Pozytywny wynik cytologii osadu moczu lub nawracający RPM w badaniach kontrolnych; Zdiagnozowany wieloogniskowy RPM (obecnie lub w wywiadzie). 	<ol style="list-style-type: none"> Krwimocz makroskopowy, porfiria; Pacjenci stosujący immunoterapię BCG lub chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; Nadwrażliwość na HAL i substancje pochodne.
Oceniane punkty końcowe	

I-rzędowy PK:

- Czułość (częstość wykrywania zmian).

Pozostałe PK:

- Swoistość;
- Wyniki fałszywie pozytywne;
- Częstość wykrywania dodatkowych zmian;
- Zmiana strategii leczenia;
- AEs.

Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	–
Liczba pacjentów	311
Wiek w latach – średnia (SD) ^a	67 (11)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów) ^a	75%
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD) ^b	3,3 (4,5)
Rodzaj nowotworu	Pierwotny 32%

Grossman 2007 / Fradet 2007		
(% pacjentów)	Nawracający	68%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów) ^c	BCG	39%
	CTH	25%
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji [średnia]	7 dni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-1	
Utrata z badania (%)	115/311 (37%) Przyczyny opisano prawidłowo	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	TD: PP; Bp: mITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (12); NIE (1); NIEJASNE (1)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada)	
Sponsor badania	PhotoCure ASA	

a) Charakterystyka dotyczy 298 pacjentów.

b) Charakterystyka dotyczy 185 pacjentów.

c) Charakterystyka dotyczy 196 pacjentów.

d) Brak danych dla 1 pacjenta.

Hendricksen 2006	
Badanie diagnostyczne zaprojektowane w celu oceny markerów molekularnych p53 i p16 w diagnostyce niezdolnych zmian pęcherza moczowego	
Kryteria włączenia ^a	Kryteria wykluczenia ^a
W badaniu analizowano pacjentów z badań Jocham 2005 oraz Schmidbauer 2004.	
1. Pacjenci ze zdiagnozowanym CIS/RPM lub podejrzeniem na podstawie cystoskopii lub cytologii osadu moczu.	BD
Oceniane punkty końcowe	
1. Czulość (częstość wykrywania zmian); 2. Wyniki fałszywie pozytywne i fałszywie negatywne.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	–
Liczba pacjentów ^a	50

Hendricksen 2006		
Wiek w latach – średnia (zakres)	67 (35–86)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	80%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	46%
	Nawracający	54%
Wcześniejsza terapia^b (% pacjentów)	BCG	20%
	CTH	16%
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Retrospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem 50 ml HAL o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji – średnia	BD	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (11); NIE (1); NIEJASNE (2)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Holandia)	
Sponsor badania	BD	

a) W badaniu Hendricksen 2006 analizowano pacjentów z badań Jocham 2005 oraz Schmidbauer 2004. Szczegółowy opis kryteriów włączenia/wykluczenia opisano w charakterystykach poszczególnych badań (Jocham 2005 i Schmidbauer 2004).

b) U 4 pacjentów (8%) stosowano obie terapie – BCG i CTH.

HeRo (Lapini 2012)	
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL w porównaniu z WLD	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci z podejrzeniem lub ze zdiagnozowanym RPM; 2. Pacjentów kwalifikowano na podstawie wyniku cystoskopii (pacjenci z RPM w wywiadzie) lub na podstawie wyniku USG lub cytologii osadu moczu (pacjenci z podejrzeniem RPM). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krwiomocz makroskopowy, porfiria; 2. Pacjenci stosujący immunoterapię BCG lub chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 3. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; 4. Nadwrażliwość na HAL i substancje pochodne.
Oceniane punkty końcowe	

HeRo (Lapini 2012)		
1. Czułość (częstość wykrywania zmian); 2. Swoistość; 3. PPV, NPV; 4. Wyniki fałszywie pozytywne; 5. AEs.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	96	
Wiek w latach – średnia (zakres)	BD	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	83%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	36%
	Nawracający	64%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem 50 ml HAL o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	–
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji [średnia]	BD ^a	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D II	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (10); NIE (3); NIEJASNE (1)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Włochy)	
Sponsor badania	GE HealthCare	

a) Obserwację pacjentów prowadzono do chwili wypisu ze szpitala.

Horstmann 2014	
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny znaczenia diagnostycznego PDD z użyciem HAL w wykrywaniu RPM u pacjentów poddanych badaniom z wykorzystaniem metody markerów nowotworowych	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Horstmann 2014		
1. ≥ 1 pozytywny wynik badania markerów nowotworowych moczu (cytologia, NMP22 lub FISH) i/lub utrzymujący się krwimocz mikroskopowy.	BD	
Oceniane punkty końcowe		
1. Czulość (częstość wykrywanych zmian)		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	22	
Wiek w latach – średnia (SD) (zakres)	58 (39–72)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	100%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	BD
	Nawracający	BD
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL (BD nt. dawkowania)	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	BD	
Okres obserwacji	BD	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2	
Utrata z badania (%)	0%	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (9); NIE (3); NIEJASNE (2)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Niemcy)	
Sponsor badania	BD	

Jichlinski 2003	
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Jichlinski 2003		
1. Wiek ≥ 18 r.ż.;	1. Krwiomocz makroskopowy, porfiria.	
2. Pacjenci z podejrzeniem powierzchniowego RPM.	2. Pacjenci stosujący immunoterapię BCG lub chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania.	
	3. Nadwrażliwość na HAL.	
Oceniane punkty końcowe		
1. Czulość (częstość wykrywania zmian);		
2. Swoistość;		
3. PPV, NPV;		
4. Wyniki fałszywie pozytywne;		
5. AEs.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	52	
Wiek w latach – średnia (SEM)	72 (12)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	73%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	35%
	Nawracający	65%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	23%
	CTH	
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	BD	
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji [średnia]	3 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-1	
Utrata z badania (%)	5/52 (10%) Opis przyczyny utraty z badania niejasny	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (12); NIE (1), NIEJASNE (1)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)	
Sponsor badania	PhotoCure ASA	

Jocham 2005		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z zastosowaniem HAL		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci ze zdiagnozowanym RPM lub z jego podejrzeniem, na podstawie wyniku cytologii osadu moczu lub cystoskopii.	1. Krwimocz makroskopowy; 2. Immunoterapia BCG lub chemioterapia dopęcherzowa w ciągu ostatnich 3 mies. przed badaniem, z wyjątkiem pacjentów, którzy otrzymali pojedynczą wlewkę dopęcherzową chemioterapeutyku bezpośrednio po TURBT.	
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: 1. Zmiana metody leczenia	Pozostałe oceniane PK: 1. Czułość (częstość wykrywania zmian nowotworowych); 2. Wyniki fałszywie pozytywne; 3. AEs.	
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów ^a	162	
Wiek w latach – średnia (zakres)	67 (33–91)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	73%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	50%
	Nawracający	50%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	18%
	CTH	18%
Czas trwania terapii w latach średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	W zależności od ryzyka nawrotu i progresji, zgodnie z wytycznymi EAU BD	
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji	7 dni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III–1	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	TD: PP Bp: ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (10); NIE (3); NIEJASNE (1)	
Lokalizacja badania	BD	

Jocham 2005		
Sponsor badania	PhotoCure ASA	
a) Charakterystyka dotyczy 146 pacjentów.		
Lee 2012		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane w celu oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL w wykrywaniu RPM		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci z podejrzeniem RPM nienaciekającego mięśniówki, na podstawie cystoskopii lub cytologii moczu.	1. Krwiomocz makroskopowy, 4. Leukocyturia (umiarkowana do poważnej), 5. Cewnik Foleya umieszczony w pęcherzu, 6. Przewlekłe zatrzymanie moczu, 7. Zakażenie dróg moczowych, 8. RPM w wywiadzie, 9. Choroba górnego odcinka układu moczowego, 10. Ciąża, 11. Nadwrażliwość na porfiryny, 12. Niewydolność nerek lub wątroby.	
Oceniane punkty końcowe		
1. Czulość (częstość wykrywanych zmian), swoistość, PPV, NPV, 2. AEs.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	30	
Wiek w latach – średnia (SD) (zakres)	60 (9) (35–80)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	83%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	47%
	Nawracający	53%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii/TURBT	
Okres obserwacji (średnia)	21,1 mies.	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2	
Utrata z badania (%)	BD	

Lee 2012	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali QUADAS	TAK (8); NIE (4); NIEJASNE (2)
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Korea Pd.)
Sponsor badania	BD

a) Kryterium wykluczenia niespójne z kryteriami włączenia i opisem charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Loidl 2005		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci >18 r.ż. spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowany wielogniskowy brodawkowaty RPM; • Guz o średnicy >3 cm; • Zmiany płaskie z/bez dodatniego wyniku cytologii osadu moczu; • Pozytywny wynik cytologii osadu moczu. 	1. Krwimocz makroskopowy, porfiria; 2. Pacjenci stosujący immunoterapię BCG lub chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 3. Nadwrażliwość na HAL i substancje pochodne.	
Oceniane punkty końcowe		
1. Czulość (częstość wykrywania zmian); Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych; Wyniki fałszywie pozytywne.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	45	
Wiek w latach – średnia (zakres)	68 (37–88)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	76%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	42%
	Nawracający	58%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	16%
	CTH	27%
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji [średnia]	BD	

Loidl 2005	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-1
Utrata z badania (%)	BD
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali QUADAS	TAK (10); NIE (2); NIEJASNE (2)
Lokalizacja badania	BD
Sponsor badania	BD

Osaghe 2014		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z pierwotnym RPM Pacjenci z nawrótem RPM Pacjenci z podejrzeniem RPM na podstawie pozytywnego wyniku cytologii osadu moczu i negatywnego wyniku cystoskopii w świetle białym Pacjenci z podejrzeniem CIS. 	<ol style="list-style-type: none"> BD 	
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> Czułość (częstość wykrywania zmian nowotworowych) 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	63	
Wiek w latach – średnia (zakres)	74 (35–88)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	62%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	56%
	Nawracający	32%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem 50 ml HAL o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem TURBT	

Osaghe 2014	
Okres obserwacji – mediana (zakres)	BD
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2
Utrata z badania (%)	15/63 (24%) Przyczyny utraty opisane prawidłowo
Testowana hipoteza wyjściowa	BD
Metoda analizy wyników	mITT
Ocena w skali QUADAS	TAK (10); NIE (2); NIEJASNE (2)
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Wielka Brytania)
Sponsor badania	Badanie niezależne

Ray 2008		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z podejrzeniem RPM na podstawie cytologii osadu moczu, negatywnym wynikiem cystoskopii (giętkiej, sztywnej) oraz negatywnym wynikiem badań obrazujących górne drogi moczowe (urografia, urogram CT, uretroskopia, urografia wsteczna lub kombinacja wymienionych metod). 	<ol style="list-style-type: none"> Porfiria; Infekcja dróg moczowych; Przewlekłe zatrzymanie moczu; Nadwrażliwość na ALA i substancje pochodne; Ciąża; 	
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> Czułość (częstość wykrywania zmian nowotworowych); Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych; Wyniki fałszywie pozytywne. 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	23	
Wiek w latach – mediana (zakres)	64 (24–80)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	87%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	74%
	Nawracający	26%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	BD
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem 50 ml HAL o stężeniu 8 mmol/l	

Ray 2008	
Terapia uzupełniająca	rodzaj Zgodna z wytycznymi przyjętymi w ośrodku % pacjentów BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT
Okres obserwacji – mediana (zakres)	7 (2–17) mies.
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2
Utrata z badania (%)	BD
Testowana hipoteza wyjściowa	BD
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali QUADAS	TAK (7); NIE (3); NIEJASNE (4)
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Wielka Brytania)
Sponsor badania	PhotoCure, Guy's and St Thomas' Charity

Ray 2009A		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL u pacjentów po leczeniu BCG		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci ze zdiagnozowanym RPM, u których stosowano terapię BCG; 2. Pacjenci zakwalifikowani do badania cystoskopowego lub pacjenci z podejrzeniem nawrotu na podstawie wcześniejszych cystoskopii kontrolnych. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Porfiria; 2. Infekcja dróg moczowych; 3. Przewlekłe zatrzymanie moczu; 4. Nadwrażliwość na ALA i substancje pochodne. 	
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czulość (częstość wykrywania zmian nowotworowych); 2. Swoistość; 3. PPV, NPV; 4. Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych; 5. Wyniki fałszywie pozytywne. 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	27	
Wiek w latach – średnia (zakres)	70 (49–82)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	78%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	BD
	Nawracający	BD
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	100%
	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach –	BCG	BD

Ray 2009A		
średnia (SD)	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem 50 ml HAL o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji – średnia	BD	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (9); NIE (3); NIEJASNE (2)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Wielka Brytania)	
Sponsor badania	PhotoCure	

Ray 2009B		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z RPM w wywiadzie, u których wystąpiło podejrzenie wznowy w postaci wieloogniskowych zmian (≥ 2 zmiany brodawkowate) stwierdzone na podstawie giętkiej cystoskopii kontrolnej i ze wskazaniem do TURBT lub fulguracji. 	<ol style="list-style-type: none"> Porfiria; Zakażenie układu moczowego; Przewlekłe zatrzymanie moczu; Nadwrażliwość na ALA i substancje pochodne. 	
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> Czułość (częstość wykrywania zmian nowotworowych); PPV, NPV; Częstość wykrywania dodatkowych zmian nowotworowych; Wyniki fałszywie pozytywne. 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	18	
Wiek w latach – mediana (zakres)	73,5 (35–84)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	61%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	ND
	Nawracający	100%
Wcześniejsza terapia	BCG	BD

Ray 2009B		
(% pacjentów)	CTH	BD
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem 50 ml HAL o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji:	BD	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (9); NIE (3); NIEJASNE (2)	
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe (Wielka Brytania)	
Sponsor badania	Badanie niezależne	
Saint 2010		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci z RPM nienaciekającym mięśniówki (zdiagnozowanym lub, podejrzeniem, na podstawie wyniku cystoskopii).		1. Pacjenci stosujący immunoterapię BCG lub chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed pierwotnym badaniem kwalifikującym.
Oceniane punkty końcowe		
1. Czulość (częstość wykrywania zmian nowotworowych); 2. Wyniki fałszywie pozytywne; 3. Zmiana metody leczenia; 4. Nawrót; 5. Progresja.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	28	
Wiek w latach – średnia (zakres)	65,5 (45–87)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	BD	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu	Pierwotny	42,9%

Saint 2010		
(% pacjentów)	Nawracający	57,1%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	10,7%
	CTH	3,6%
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 1,7 mg/ml	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	W zależności od ryzyka nawrotu i progresji, zgodnie z wytycznymi Francuskiego Stowarzyszenia Urologicznego
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji	BD	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D II	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (9); NIE (3); NIEJASNE (2)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Francja)	
Sponsor badania	BD	
Schmidbauer 2004		
Diagnostyczne wielośrodkowe badanie zaprojektowane w celu oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL wśród pacjentów wysokiego ryzyka		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci ≥ 18 r.ż. oraz pacjenci spełniający ≥ 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> Wieloogniskowy RPM lub „podejrzane zmiany”; Guzy o średnicy > 3 cm na podstawie badania cystoskopowego; Pozytywny wynik cytologii osadu moczu; W wywiadzie RPM o stopniu zaawansowania T1/T2 lub pTaG2–3 i nawracający RPM w trakcie badań kontrolnych. 		<ol style="list-style-type: none"> Krwimocz makroskopowy, porfiria; Pacjenci stosujący immunoterapię BCG lub chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed pierwotnym TURBT; Pacjenci biorący udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania; Nadwrażliwość na HAL i substancje pochodne.
Oceniane punkty końcowe		
<ol style="list-style-type: none"> Czułość (częstość wykrywania zmian); Wyniki fałszywie pozytywne; AEs. 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	

Schmidbauer 2004		
Liczba pacjentów	286	
Wiek w latach – średnia (SD) (zakres) ^a	70 (11) (34–92)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów) ^a	80%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	–	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	43%
	Nawracający	57%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów) ^a	BCG	12%
	CTH	16%
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji [średnia]	7 dni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-1	
Utrata z badania (%)	16/286 (6%) Przyczyny opisane prawidłowo	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	TD: PP Bp: mITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (12) NIE (1) NIEJASNE (1)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)	
Sponsor badania	PhotoCure ASA	

a) Charakterystyka dotyczy 211 pacjentów.

Schmidbauer 2009	
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny optycznej tomografii koherencyjnej jako elementu uzupełniającego diagnostykę PDD u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek >18 r.ż.; 2. Pacjenci z wieloogniskowymi guzami brodawkowatymi; 3. Pacjenci z podejrzeniem zmian płaskich z/bez dodatniego wyniku cytologii osadu moczu; 4. Dodatni wynik cytologii osadu moczu; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Krwiomocz makroskopowy, porfiria; 2. Pacjenci stosujący immunoterapię BCG lub chemioterapię dopęcherzową w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 3. Nadwrażliwość na HAL i substancje pochodne.
Oceniane punkty końcowe	

Schmidbauer 2009		
1. Czulość (częstość wykrywania zmian); 2. Swoistość; 3. PPV, NPV; 4. Wyniki fałszywie pozytywne.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	66	
Wiek w latach – średnia (zakres)	67 (38–84)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	74%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	44%
	Nawracający	56%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	15%
	CTH	38%
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem 50 ml HAL o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	–
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji [średnia]	BD	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-1	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (11); NIE (2); NIEJASNE (1)	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Austria)	
Sponsor badania	Badanie niezależne	
Witjes 2005		
Badanie diagnostyczne zaprojektowane do oceny trafności diagnostycznej PDD z użyciem HAL z wykorzystaniem		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	

Witjes 2005		
1. Pacjenci ze zdiagnozowanym RPM lub z podejrzeniem na podstawie wyniku cytologii osadu moczu lub cystoskopii w warunkach ambulatoryjnych.	1. Krwiomocz makroskopowy; 2. Terapia dopęcherzowa w ciągu ostatnich 3 mies. przed rozpoczęciem badania.	
Oceniane punkty końcowe		
1. Czułość (częstość wykrywania zmian nowotworowych); 2. Wyniki fałszywie pozytywne; 3. AEs.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	–	
Liczba pacjentów	20	
Wiek w latach – średnia (zakres)	71 (49–89)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	85	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	BD	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny	50%
	Nawracający	50%
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG	35%
	CTH	
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG	BD
	CTH	BD
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Prospektywne	
Interwencje	WLD oraz PDD z zastosowaniem HAL w dawce 50 ml o stężeniu 8 mmol/l	
Terapia uzupełniająca	rodzaj	BD
	% pacjentów	BD
Okres leczenia	Pojedyncza dawka HAL przed zabiegiem cystoskopii i TURBT	
Okres obserwacji [średnia]	BD	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	D III-2	
Utrata z badania (%)	BD	
Testowana hipoteza wyjściowa	BD	
Metoda analizy wyników	ITT	
Ocena w skali QUADAS	TAK (9); NIE (3); NIEJASNE (2)	
Lokalizacja badania	BD	
Sponsor badania	PhotoCure ASA	

18.2.3. Szczegółowe wyniki oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 42.
Szczegółowe zestawienie wyników oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	SUMA		
															TAK(+)	NIE(-)	NIEJASNE(?)
Blanco 2010	+	+	+	+	+	+	-	?	?	+	+	?	+	-	9	2	3
Charbit 2014	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	?	-	-	9	4	1
Colombo 2007	+	?	+	+	+	+	-	?	?	+	+	?	+	?	8	1	5
Ferre 2013	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	?	-	-	10	3	1
Geavlete 2009	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	?	?	+	-	10	2	2
Grossman / Fradet 2007	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	?	+	+	12	1	1
Hendricksen 2006	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	?	?	+	+	11	1	2
HeRo	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	?	+	-	10	3	1
Horstmann 2014	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	?	?	-	+	9	3	2
Jichlinski 2003	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	?	+	+	12	1	1
Jocham 2005	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	?	+	-	10	3	1
Lee 2012	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	?	?	-	-	8	4	2
Loidl 2005	+	+	+	+	+	?	-	+	+	+	+	?	+	-	10	2	2
Osaghae 2014	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	?	?	-	+	9	3	2
Ray 2008	+	+	+	+	+	-	-	+	+	?	?	?	-	-	7	3	4
Ray 2009A	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	?	?	+	-	9	3	2

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	SUMA		
															TAK(+)	NIE(-)	NIEJASNE(?)
Ray 2009B	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	?	?	+	-	9	3	2
Saint 2010	+	+	+	+	+	?	-	+	+	+	+	?	-	-	9	3	2
Schmidbauer 2004	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	?	+	+	12	1	1
Schmidbauer 2009	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	?	+	-	11	2	1
Witjes 2005	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	?	?	+	-	9	3	2

18.3. Dodatkowe wyniki analizy klinicznej

18.3.1. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w podgrupach

Tabela 43.
Wyniki analizy w podgrupach dla porównania TURBT-PDD vs TRUBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby

Badanie	Kategoria	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p ^a	p ^b
Nawrót choroby po 3 mies.							
Geavlete 2011	W miejscu wycięcia	7/125 (6)	9/114 (8)	0,71 [0,27; 1,84]	-0,02 [-0,09; 0,04]	0,221	0,345
	W innym miejscu	1/125 (1)	7/114 (6)	0,13 [0,02; 1,04]	NNT = 19 [10; 151]	0,003	
	W miejscu wycięcia oraz w innym miejscu	1/125 (1)	2/114 (2)	0,46 [0,04; 4,96]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,34	
O'Brien 2013	Guz jednoogniskowy	8/52 (15)	10/60 (17)	0,92 [0,39; 2,16]	-0,01 [-0,15; 0,12]	1,0	0,51
	Guz wieloogniskowy	9/34 (26)	4/22 (18)	1,46 [0,51; 4,15]	0,08 [-0,14; 0,30]	0,5	
	Niski stopień złośliwości	9/48 (19)	4/46 (9)	2,16 [0,71; 6,52]	0,10 [-0,04; 0,24]	0,23	0,136
	Wysoki stopień złośliwości	8/38 (21)	10/36 (28)	0,76 [0,34; 1,70]	-0,07 [-0,26; 0,13]	0,59	
Nawrót choroby po 9 mies.							
Stenzl 2010	Kobiety	23/59 (39)	36/57 (63)	0,62 [0,42; 0,90]	NNT = 5 [3; 16]	BD	0,069
	Mężczyźni	105/212 (50)	121/223 (54)	0,91 [0,76; 1,09]	-0,05 [-0,14; 0,05]	BD	
	<65 r.ż.	79/168 (47)	106/184 (58)	0,82 [0,67; 0,9998]	NNT = 10 [5; 513]	BD	0,587
	>65 r.ż.	49/103 (48)	51/96 (53)	0,90 [0,68; 1,18]	-0,06 [-0,19; 0,08]	BD	
	Pierwotny RPM	42/101 (42)	60/123 (49)	0,85 [0,64; 1,14]	-0,07 [-0,20; 0,06]	0,31	0,840
	Nawracający RPM	86/170 (51)	97/157 (62)	0,82 [0,68; 0,99]	NNT = 9 [5; 198]	0,04	
	TaG1 lub TaG2	99/218 (45)	113/204 (55)	0,82 [0,68; 0,99]	NNT = 11 [6; 208]	0,02	0,326
	TaG3, Ta-T1 i CIS, T1	40/73 (55)	47/83 (57)	0,97 [0,73; 1,28]	-0,02 [-0,17; 0,14]	0,48	
Nawrót choroby po 12 mies.							
O'Brien 2013	Guz jednoogniskowy	13/52 (25)	20/60 (33)	0,75 [0,42; 1,35]	-0,08 [-0,25; 0,08]	-	0,501
	Guz wieloogniskowy	14/34 (41)	9/22 (41)	1,01 [0,53; 1,91]	0,003 [-0,26; 0,27]	-	
	Niski stopień złośliwości	15/48 (31)	13/46 (28)	1,11 [0,59; 2,06]	0,03 [-0,15; 0,21]	-	0,385
	Wysoki stopień złośliwości	12/38 (32)	16/36 (44)	0,71 [0,39; 1,29]	-0,13 [-0,35; 0,09]	-	
Nawrót choroby po 24 mies.							
Geavlete 2011	Guz jednoogniskowy	10/43 (23)	18/51 (35)	0,66 [0,34; 1,27]	-0,12 [-0,30; 0,06]	0,064	1,00
	Guz wieloogniskowy	29/82 (35)	34/63 (54)	0,66 [0,45; 0,95]	NNT = 6 [3; 40]	0,001	
	Nowotwór pierwotny	18/74 (24)	26/70 (37)	0,65 [0,40; 1,08]	-0,13 [-0,28; 0,02]	0,014	0,823
	Nowotwór nawracający	21/51 (41)	26/44 (59)	0,70 [0,46; 1,05]	-0,18 [-0,38; 0,02]	0,007	

Badanie	Kategoria	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p ^a	p ^b
Nawrót choroby po 40 mies.							
Gkritisios 2013	Niskie ryzyko	1/8 (13)	1/6 (17)	0,75 [0,06; 9,72]	-0,04 [-0,42; 0,33]	0,825	
	Umiarkowane ryzyko	10/27 (37)	11/19 (58)	0,64 [0,34; 1,19]	-0,21 [-0,50; 0,08]	0,162	0,422
	Wysokie ryzyko	7/13 (54)	5/12 (42)	1,29 [0,56; 2,99]	0,12 [-0,27; 0,51]	0,543	

a) Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami (raportowana przez autorów badania).

b) Wartość p dla interakcji pomiędzy poszczególnymi podgrupami.

18.3.2. Szczegółowe wyniki analizy trafności diagnostycznej

Tabela 44.
Szczegółowe wyniki analizy trafności diagnostycznej dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – analiza uwzględniająca odsetek pacjentów (*patient-level*)

Badanie	P	Zmiany nowotworowe	PDD									WLD								
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)
Blanco 2010	↓	ogółem	30	21	-	-	-	90%	88%	0,95/0,78	7,2/x	30	-	-	30	-	-	-	-	-
		CIS	7	6	-	1	-	86%	-	-	-	7	-	-	7	-	-	-	-	-
		dysplazja	13	12	-	1	-	92%	-	-	-	13	-	-	13	-	-	-	-	-
Charbit 2014	↓	ogółem	54	6	18	-	-	90%	-	bd/0,80	-	54	10	12	-	-	52%	63%	0,43/0,70	-
		CIS	10	-	-	-	-	72%	-	-	-	10	-	-	-	-	33%	-	-	-
Colombo 2007	↓	CIS	18	-	4	-	-	-	-	-	-	18	-	1	-	-	-	-	-	-
Fradet/Grossman 2007	↓	CIS	196	50	25	8	113	86%	82%	0,67/0,93	4,8/0,2	196	48	39	10	99	83%	72%	0,55/0,91	3/0,2
		Ta	108	100	-	8	-	93%	-	-	-	108	102	-	6	-	94%	-	-	-
		T1	20	19	-	1	-	95%	-	-	-	20	19	-	1	-	95%	-	-	-
Geavlete 2010	↓	ogółem	176	168	-	-	-	96%	-	-	-	176	150	-	-	-	85%	-	-	-
		CIS	23	22	-	-	-	96%	-	-	-	23	17	-	-	-	74%	-	-	-
		Ta	114	107	-	-	-	94%	-	-	-	114	95	-	-	-	83%	-	-	-
		T1	39	39	-	-	-	100%	-	-	-	39	38	-	-	-	97%	-	-	-
Geavlete 2011	↓	ogółem	142	136	-	-	-	96%	-	-	-	142	122	-	-	-	86%	-	-	-
		CIS	21	20	-	-	-	95%	-	-	-	21	15	-	-	-	71%	-	-	-
		Ta	85	81	-	-	-	95%	-	-	-	85	74	-	-	-	87%	-	-	-
		T1	36	35	-	-	-	97%	-	-	-	36	33	-	-	-	92%	-	-	-
		guz pojedynczy	53	48	-	-	-	91%	-	-	-	53	39	-	-	-	74%	-	-	-
Gkritsios 2013	↔	guz wieloogniskowy	89	88	-	-	-	99%	-	-	-	89	83	-	-	-	93%	-	-	-
		guz pierwotny	81	78	-	-	-	96%	-	-	-	81	71	-	-	-	88%	-	-	-
		guz wtórny	61	58	-	-	-	95%	-	-	-	61	51	-	-	-	84%	-	-	-
		zmiany płaskie	-	4	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie	P	Zmiany nowotworowe	PDD									WLD									
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	
Hermann 2011	↔	ogółem	102	65	25	-	-	-	-	-	-	-	117	97	19	-	-	-	-	-	-
Horstmann 2014	↓	ogółem	22	1	13	0	8	100%	38%	0,07/1	x/1,6	22 ^a	1	13	0	8	100%	38%	0,07/1	x/1,6	
		TaG1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	
Jichlinski 2003	↓	ogółem	52	43	4	2	3	96%	43%	0,91/0,60	1,7/0,1	52	33	4	12	3	73%	43%	0,89/0,20	1,3/0,6	
		CIS	13	12	-	1	-	92%	-	-	-	13	3	-	10	0	23%	-	x	-	
Jocham 2005	↓	ogółem	146	61	6	54	25	53%	81%	0,91/0,32	2,7/0,6	146	38	8	77	23	33%	74%	0,83/0,23	1,3/0,9	
		dysplazja	19	9	-	10	-	47%	-	-	-	19	1	-	18	-	5%	-	-	-	
		CIS	29	12	-	17	-	41%	-	-	-	29	2	-	27	-	7%	-	-	-	
		Ta	66	13	-	53	-	20%	-	-	-	66	5	-	61	-	8%	-	-	-	
		T1 (T1a+T1b)	16	1	-	15	-	6%	-	-	-	16	1	-	15	-	6%	-	-	-	
		T2-4	22	3	-	19	-	14%	-	-	-	22	1	-	21	-	5%	-	-	-	
Loidl 2005	↓	ogółem	45	40	-	1	-	98%	-	-	-	45	-	-	-	-	-	-	-	-	
		CIS	17	15	-	2	-	88%	-	-	-	17	13	-	4	-	76%	-	-	-	
Ray 2008	↓	ogółem	23	6	-	0	-	100%	-	-	-	23	1	-	5	-	17%	-	-	-	
		dysplazja	2	2	-	0	-	100%	-	-	-	2	0	-	2	-	0%	-	-	-	
		zmiany brodawkowe	1	1	-	0	-	100%	-	-	-	1	1	-	0	-	100%	-	-	-	
		CIS	4	4	-	0	-	100%	-	-	-	4	1	-	3	-	25%	-	-	-	
		TaG2	1	1	-	0	-	100%	-	-	-	1	1	-	0	-	100%	-	-	-	
		T1G3	2	2	-	0	-	100%	-	-	-	2	1	-	1	-	100%	-	-	-	
Ray 2009B	↓	ogółem	18	14	2	0	2	100%	50%	0,88/1,0	2/0	18	-	-	8	-	-	-	-	-	
Schmidbauer 2004	↓	CIS	83	80	-	3	-	96%	-	-	-	83	64	-	19	-	77%	-	-	-	
Schmidbauer 2009	↓	ogółem	66	58	3	0	5	100%	63%	0,95/1,0	2,7/0	66	52	-	6	-	90%	84%	-	x/5,5	
Stenzl 2010	↓	ogółem (Ta + T1)	365	286	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Badanie	P	Zmiany nowotworowe	PDD									WLD								
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)
Witjes 2005	↓	ogółem	20	17	0	2	1	89%	100%	1/0,33	x/0,1	20	15	0	4	1	79%	100%	1/0,20	x/0,2
		CIS	3	2	-	1	-	67%	-	-	-	3	1	-	2	-	33%	-	-	-
		TaG2	8	7	-	1	-	88%	-	-	-	8	8	-	0	-	100%	-	-	-
		TaG3	1	1	-	0	-	100%	-	-	-	1	1	-	0	-	100%	-	-	-
		T1G3	1	1	-	0	-	100%	-	-	-	1	1	-	0	-	100%	-	-	-
		T2G3	6	6	-	0	-	100%	-	-	-	6	4	-	2	-	67%	-	-	-

P – porównanie podgrup; ↓ porównanie PDD z WLD w obrębie tej samej grupy pacjentów; ↔ porównanie PDD z WLD w obrębie dwóch różnych grup pacjentów.

a) niejasne czy w ramach badania WLD zidentyfikowano inne zmiany niż w PDD.

Tabela 45.

Szczegółowe wyniki analizy trafności diagnostycznej dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – analiza uwzględniająca liczbę biopsji (*biopsy-level*)

Badanie	P	Zmiana nowotworowa	PDD									WLD								
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)
Dragoescu 2011	↓	ogółem	46	39	4	3	-	93%	-	-	-	-	31	-	-	-	-	-	-	-
Ferre 2013	↓	ogółem	328	155 ^a	173 ^b	2	38	99%	18%	0,47/0,95	0,06/1,2	300	144	156	13	55	92%	26%	0,48/0,81	0,31/1,24
		niska złośliwość	37	37	-	0	-	100%	-	-	-	37	34	-	3	-	92%	-	-	-
		Ta (NZ)	65	65	-	0	-	100%	-	-	-	65	62	-	3	-	95%	-	-	-
		Ta (WZ)	13	-	-	- ^c	-	-	-	-	-	13	13	-	0	-	100%	-	-	-
		T1 (NZ)	2	2	-	-	-	100%	-	-	-	2	1	-	1	-	50%	-	-	-
		T1 (WZ)	10	-	-	- ^c	-	-	-	-	-	10	10	-	0	-	100%	-	-	-
		CIS	23	23	-	0	-	100%	-	-	-	23	17	-	6	-	74%	-	-	-
		T2 (WZ)	7	7	-	-	-	100%	-	-	-	7	7	-	0	-	100%	-	-	-
Fradet/Grossman 2007	↓	hiperplazja	3	3	-	0	-	100%	-	-	-	3	2	-	1	-	67%	-	-	-
		dysplazja	5	3	-	2	-	60%	-	-	-	5	4	-	1	-	80%	-	-	-

Badanie	P	Zmiana nowotworowa	PDD								WLD									
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)
		CIS	113	104	223	9	-	92%	-	0,32/x	-	113	77	137	36	-	68%	-	0,36/x	-
		Ta	218	207	-	11	-	95%	-	-	-	218	181	-	37	-	83%	-	-	-
		T1	22	21	-	1	-	95%	-	-	-	22	19	-	3	-	86%	-	-	-
		ogółem	-	157	27	10	-	94%	-	0,85/x	-	-	115	12	52	-	69%	-	0,91/x	-
Geavlete 2009	↓	CIS	61	58	-	3	-	95%	-	-	-	61	35	-	26	-	57%	-	-	-
		Ta	74	67	-	7	-	91%	-	-	-	74	48	-	26	-	65%	-	-	-
		T1	27	27	-	0	-	100%	-	-	-	27	27	-	0	-	100%	-	-	-
		T2	5	5	-	0	-	100%	-	-	-	5	5	-	0	-	100%	-	-	-
		ogółem	295	272	-	-	-	92%	-	-	-	295	237	-	-	-	80%	-	-	-
Geavlete 2011	↓	CIS	35	33	-	-	-	94%	-	-	-	35	22	-	-	-	63%	-	-	-
		Ta	199	182	-	-	-	91%	-	-	-	199	161	-	-	-	81%	-	-	-
		T1	61	57	-	-	-	93%	-	-	-	61	54	-	-	-	89%	-	-	-
Gkritisios 2013		ogółem	57	28	29	4	-	88%	-	0,49/x	-	17	4	13	28	-	13%	-	0,24/x	-
		zmiany płaskie	29	4	25	4	-	50%	-	0,14/x	-	17	4	13	4	-	50%	-	0,24/x	-
		zmiany brodawkowate	28	24	4	0	-	100%	-	0,86/x	-	0	0	0	24	-	0%	-	-	-
	↓	Ta	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		T1	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		CIS	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Nowotwór o wysokiej złośliwości	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	↔	zmiany płaskie	29	4	25	4	-	50%	-	0,14/x	-	21	4	17	-	-	-	-	0,19/x	-

Badanie	P	Zmiana nowotworowa	PDD									WLD								
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)
HeRo	↓	ogółem	234	107	88	1	38	99%	30%	0,55/0,97	1,4/0,03	234	83	80	25	46	77%	37%	0,51/0,65	1,2/0,6
		CIS	21	21	-	0	-	100%	-	-	-	21	5	-	16	-	24%	-	-	-
		Ta	54	53	-	1	-	98%	-	-	-	54	47	-	7	-	87%	-	-	-
		TaG1	37	36	-	1	-	97%	-	-	-	37	32	-	5	-	86%	-	-	-
		TaG2	5	5	-	0	-	100%	-	-	-	5	4	-	1	-	80%	-	-	-
		TaG3	12	12	-	0	-	100%	-	-	-	12	11	-	1	-	92%	-	-	-
		T1	27	27	-	0	-	100%	-	-	-	27	25	-	2	-	93%	-	-	-
		T1G1	5	5	-	0	-	100%	-	-	-	5	5	-	0	-	100%	-	-	-
		T1G2	3	3	-	0	-	100%	-	-	-	3	3	-	0	-	100%	-	-	-
		T1G3	19	19	-	0	-	100%	-	-	-	19	17	-	2	-	89%	-	-	-
		T2-T4	6	6	-	0	-	100%	-	-	-	6	6	-	0	-	100%	-	-	-
		T2-T4G3	6	6	-	0	-	100%	-	-	-	6	6	-	0	-	100%	-	-	-
Jichlinski 2003	↓	ogółem	421	108	57	35	221	76%	79%	0,65/0,86	3,7/0,3	414	65	19	75	255	46%	93%	0,77/0,77	6,7/0,6
		CIS	57	31	-	26	-	54%	-	-	-	57	3	-	54	-	5%	-	-	-
Jocham 2005	↓	ogółem	499	314	185	14	-	96%	-	0,63/x	-	343	254	89	74	-	77%	-	0,74/x	-
		hiperplazja	34	33	-	1	-	97%	-	-	-	34	20	-	14	-	59%	-	-	-
		dysplazja	27	25	-	2	-	93%	-	-	-	27	13	-	14	-	48%	-	-	-
		CIS	62	59	-	3	-	95%	-	-	-	62	42	-	20	-	68%	-	-	-
		Ta	143	137	-	6	-	96%	-	-	-	143	122	-	21	-	85%	-	-	-
		T1 (T1a+T1b)	26	25	-	1	-	96%	-	-	-	26	25	-	1	-	96%	-	-	-
		≥T2	36	35	-	1	-	97%	-	-	-	36	32	-	4	-	89%	-	-	-

Badanie	P	Zmiana nowotworowa	PDD									WLD								
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)
Hendricksen 2006	↓	ogółem	217	88	52	6	71	94%	58%	0,63/0,92	2,2/0,1	217	83	17	11	106	88%	86%	0,83/0,91	6,4/0,1
		CIS	10	7	-	3	-	70%	-	-	-	10	3	-	7	-	30%	-	-	-
		TaG1	2	2	-	0	-	100%	-	-	-	2	2	-	0	-	100%	-	-	-
		TaG2	39	37	-	2	-	95%	-	-	-	39	39	-	0	-	100%	-	-	-
		TaG3	6	6	-	0	-	100%	-	-	-	6	6	-	0	-	100%	-	-	-
		T1G2	13	12	-	1	-	92%	-	-	-	13	12	-	1	-	92%	-	-	-
		T1G3	8	8	-	0	-	100%	-	-	-	8	7	-	1	-	88%	-	-	-
		T2G2	2	2	-	0	-	100%	-	-	-	2	2	-	0	-	100%	-	-	-
		T2G3	8	8	-	0	-	100%	-	-	-	8	8	-	0	-	100%	-	-	-
		T4G3	3	3	-	0	-	100%	-	-	-	3	3	-	0	-	100%	-	-	-
Hermann 2011	↓	ogółem	-	88	108	-	-	-	-	-	-	147	63	-	-	-	-	-	-	
Lee 2012	↓	ogółem	101	72	29	6	27	92% ^d	48% ^e	0,71/0,82	0,2/1,8	86	62	24	15	33	81% ^d	60% ^e	0,7/0,7	0,3/1,9
		CIS	12	12	-	0	-	100%	-	-	-	12	10	-	2	-	83%	-	-	-
		Ta	41	36	-	5	-	89%	-	-	-	41	32	-	9	-	78%	-	-	-
		T1	22	22	-	0	-	100%	-	-	-	22	18	-	4	-	82%	-	-	-
		≥T2	2	2	-	0	-	100%	-	-	-	2	2	-	0	-	100%	-	-	-
Loidl 2005	↓	CIS	51	47	-	4	-	92%	-	-	-	51	34	-	17	-	67%	-	-	-
		Ta	88	85	-	3	-	97%	-	-	-	88	80	-	8	-	91%	-	-	-
		T1	46	42	-	4	-	91%	-	-	-	46	39	-	7	-	85%	-	-	-
		T2	6	6	-	0	-	100%	-	-	-	6	6	-	0	-	100%	-	-	-

Badanie	P	Zmiana nowotworowa	PDD									WLD								
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)
Neuzillet 2014 ^f	↔	T0	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-
		pierwotny CIS	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-
		jednoczesny CIS	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-
		Ta-T1 HG	-	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48	-	-	-	-	-	-
		T≥2	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-	-
Osaghae 2014	↓	ogółem	75	75	-	0	-	100%	-	-	-	75	51	-	24	-	68%	-	-	-
		zapalenie/ dysplazja	9	9	-	0	-	100%	-	-	-	9	0	-	9	-	0%	-	-	-
		CIS	11	11	-	0	-	100%	-	-	-	11	6	-	5	-	55%	-	-	-
		TaG1	12	12	-	0	-	100%	-	-	-	12	9	-	3	-	75%	-	-	-
		TaG1/2	6	6	-	0	-	100%	-	-	-	6	5	-	1	-	83%	-	-	-
		TaG2	8	8	-	0	-	100%	-	-	-	8	6	-	2	-	75%	-	-	-
		T1G1	2	2	-	0	-	100%	-	-	-	2	1	-	1	-	50%	-	-	-
		T1G2	6	6	-	0	-	100%	-	-	-	6	5	-	1	-	83%	-	-	-
		T1G3	8	8	-	0	-	100%	-	-	-	8	6	-	2	-	75%	-	-	-
		T2G2	7	7	-	0	-	100%	-	-	-	7	7	-	0	-	100%	-	-	-
		T2G3	4	4	-	0	-	100%	-	-	-	4	4	-	0	-	100%	-	-	-
TxG2	2	2	-	0	-	100%	-	-	-	2	2	-	0	-	100%	-	-	-		
Ray 2008	↓	ogółem	53	-	-	-	-	100%	29%	0,40/1	-	18	-	-	-	-	33%	84%	0,5/0,73	-
Ray 2009A	↓	ogółem	120	-	-	-	-	100%	42%	0,34/1	1,7/0	120	-	-	-	-	68%	50%	0,31/0,83	1,4/0,6
Ray 2009B	↓	ogółem	63	45	18	0	0	98%	0%	0,71/x	0,98/x	33	32	1	0	0	70%	0%	0,97/x	0,70/x
Saint 2010	↓	ogółem	92	31	59	0	2	100%	3%	0,34/1	1,0/0	92	27	38	4	23	87%	38%	0,42/0,85	1,4/0,3

Badanie	P	Zmiana nowotworowa	PDD								WLD									
			N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)	N	TP	FP	FN	TN	Czuł.	Sw.	PPV/ NPV	LR(-)/ LR(+)
Schmidbauer 2004	↓	ogółem	-	710	-	23	-	97%	-	-	-	-	569	-	164	-	78%	-	-	-
		dysplazja	68	64	-	4	-	94%	-	-	-	68	36	-	32	-	53%	-	-	-
		CIS	177	172	-	5	-	97%	-	-	-	177	103	-	74	-	58%	-	-	-
		Ta	376	365	-	11	-	97%	-	-	-	376	329	-	47	-	88%	-	-	-
		T1	82	79	-	3	-	96%	-	-	-	82	72	-	10	-	88%	-	-	-
		T2	29	29	-	0	-	100%	-	-	-	29	28	-	1	-	97%	-	-	-
		T4	1	1	-	0	1	100%	-	-	-	1	1	-	0	-	100%	-	-	-
Schmidbauer 2009	↓	ogółem	364	-	-	-	-	98%	79%	0,79/0,98	5/0,03	364	-	-	-	-	69%	84%	0,78/0,77	4/0,4
		zmiany brodawkowate	91	90	-	1	-	99%	-	-	-	91	79	-	12	-	87%	-	-	-
Stenzl 2010	↓	ogółem	1090	868	120	-	-	-	-	-	-	1090	820	97	-	-	-	-	-	-
Witjes 2005	↓	ogółem	28	23	0	4	1	85%	100%	1/0,2	x/0,1	28	20	0	7	1	74%	100%	1/0,13	x/0,26
		CIS	8	5	-	3	-	63%	-	-	-	8	4	-	4	-	50%	-	-	-
		TaG2	11	10	-	1	-	91%	-	-	-	11	10	-	1	-	91%	-	-	-
		TaG3	1	1	-	0	-	100%	-	-	-	1	1	-	0	-	100%	-	-	-
		T1G3	1	1	-	0	-	100%	-	-	-	1	1	-	0	-	100%	-	-	-

P – porównanie podgrup; ↓ porównanie PDD z WLD w obrębie tej samej grupy pacjentów; ↔ porównanie PDD z WLD w obrębie dwóch różnych grup pacjentów.

a) Autorzy badania raportowali 13 dodatkowych zmian nowotworowych wykrytych za pomocą PDD, niemniej wynik ten jest niezgodny z pozostałym opisem rezultatów badania.

b) Autorzy badania raportowali 175 fałszywie pozytywnych zmian, niemniej wynik ten jest niezgodny z pozostałym opisem rezultatów badania.

c) Raportowano 2 zmiany fałszywie negatywne wśród zmian brodawkowatych. Na podstawie opisu w badaniu nie możliwe jest określenie dokładnie rodzaju zmiany wg TNM.

d) PDD vs WLD; $p = 0,021$

e) PDD vs WLD; $p = NS$

f) PDD vs WLD w pierwszym zabiegu TURBT: T0 – $p = 0,74$, pierwotny CIS – $p = 0,37$, jednoczesny CIS – $p = 0,91$, Ta-T1 HG – $p = 0,74$, T \geq 2 – $p = 0,38$.

Tabela 46.

Szczegółowe wyniki dotyczące dodatkowych zmian nowotworowych zidentyfikowanych podczas zabiegów PDD – analiza uwzględniająca wyniki pacjentów (*patient-level*)

Badanie	PDD [n/N (%)]	
	Ogółem	CIS
Ferre 2013	11/67 (16)	–
Geavlete 2009	36/70 (51)	–
Geavlete 2011	50/142* (35)	10/21* (48)
Gkritisios 2013	16/54 (30)	–
Grossman/Fradet 2007	10/126 (8) ^a	9/53 (17)
Hermann 2011	44/90 (49)	4/bd (bd)
HeRo	–	16/21 (76)
Jichlinski 2003	10/45 (22)	10/13 (77)
Jocham 2005	–	10/29 (34)
Lee 2012	(29,5)	–
Loidl 2005	–	4/17 (24)
Ray 2008	5/6 (83)	–
Ray 2009A	5/27 (19)	–
Ray 2009B	6 ^b /14 (43)	–
Saint 2010	3/14 (21)	2/bd
Stenzl 2010	47 ^c /286 (16)	19/41 (46)
Schmidbauer 2004	–	18/83 (22)
Schmidbauer 2009	6/58 (10)	–
Witjes 2005	2/19 (11)	1/3 (33)
Razem^d	25 (22)	35 (34)

* IS względem WLD w obrębie tej samej grupy pacjentów.

a) Dane na podstawie przeglądu systematycznego Kausch 2010.

b) Dodatkowe zmiany nowotworowe stwierdzono u 8 pacjentów, przy czym u 6 pacjentów potwierdzono je histopatologicznie.

c) Ta + T1, (dodatkowo u 1 pacjenta T2-T4).

d) Dane w postaci średnia ważona (mediana).

Tabela 47.

Szczegółowe wyniki dotyczące fałszywie pozytywnych rezultatów – analiza uwzględniająca liczbę biopsji (*biopsy-level*)

Badanie	P	Zmiany nowotworowe	PDD n/N (%)	WLD n/N (%)
Ferre 2013	↓	ogółem	173/328 (53)	156/300 (52)
Geavlete 2009	↓	ogółem	27/184 (15)	12/127 (9)
Geavlete 2011	↓	ogółem	(14,7)	(11,6)
Gkritisios 2013	↓	ogółem	29/57 (50,1)	13/17 (76)
Grossman/Fradet 2007	↓	ogółem	(39)	(31)
Hendricksen 2006	↓	ogółem	52/140 (37)	17/100 (17)
Hermann 2011	↓	ogółem	108/196 (55)	63/210 (30)

Badanie	P	Zmiany nowotworowe	PDD n/N (%)	WLD n/N (%)
HeRo	↑	ogółem	88/195 (45)	80/163 (49)
Jocham 2005	↑	ogółem	185/499 (37)	89/343 (26)
Lee 2012	↑	ogółem	29/101 (29)	24/86 (28)
Loidl 2005	↑	ogółem	(11)	(9)
Ray 2008	↑	ogółem	32/53 (60)	7/14 (50)
Ray 2009A	↑	ogółem	59/94 (63)	47/65 (72)
Saint 2010	↑	ogółem	59/90 (66)	38/65 (59)
Schmidbauer 2004	↑	ogółem	(13)	(10)
Schmidbauer 2009	↑	ogółem	42/114 ^a (37)	(11)
Stenzl 2010	↑	ogółem	120/988 (12)	97/917 (11)
Witjes 2005	↑	ogółem	(20)	(15)
Razem			33 (45)	27 (40)

18.3.3. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 48.

Szczegółowe wyniki dotyczące działań niepożądanych (bez SAE) z podziałem na rodzaj zdarzenia dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	n/N (%)/[%] ^a	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
Wpływ na układ moczowy								
Ból pęcherza	Stenzl 2010	9	17/421 (5)/[1]	13/381 (3)	1,18 [0,58; 2,40]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
Częstomocz	Stenzl 2010	9	16/421 (4)	8/381 (2)	1,81 [0,78; 4,18]	0,02 [-0,01; 0,04]	BD	Ś
Dysuria	Stenzl 2010	9	40/421 (11)/[1]	28/381 (7)	1,29 [0,81; 2,05]	0,02 [-0,02; 0,06]	BD	Ś
Krwimocz	Herman 2011	12	2/112 (2)	3/118 (3)	0,70 [0,12; 4,13]	-0,01 [-0,05; 0,03]	BD	Ś
	Stenzl 2010	9	63/421 (15)/[3]	64/381 (17)	0,89 [0,65; 1,23]	-0,02 [-0,07; 0,03]	BD	Ś
	Metaanaliza	9-12	65/533 (12)	67/499 (13)	0,88 [0,64; 1,21]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,80	Ś
Nagłe parcie na mocz	Stenzl 2010	9	10/421 (2)	6/381 (2)	1,51 [0,55; 4,11]	0,01 [-0,01; 0,03]	BD	Ś
Perforacja pęcherza	Herman 2011	12	2/112 (2)	1/118 (1)	2,11 [0,19; 22,92]	0,01 [-0,02; 0,04]	BD	Ś
Skurcz pęcherza	Stenzl 2010	9	20/421 (5)/[1]	18/381 (5)	1,01 [0,54; 1,87]	0,00 [-0,03; 0,03]	BD	Ś
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	Stenzl 2010	9	132/421 (31)	122/381 (32)	0,98 [0,80; 1,20]	-0,01 [-0,07; 0,06]	BD	W
	Herman 2011	12	2/112 (2)	0/118 (0)	5,27 [0,26; 108,48]	0,02 [-0,01; 0,05]	BD	Ś
Zapalenie dróg moczowych	Stenzl 2010	9	26/421 (6)/[1]	26/381 (7)	0,90 [0,54; 1,53]	-0,01 [-0,04; 0,03]	BD	Ś
	Metaanaliza	9-12	28/533 (5)	26/499 (5)	0,98 [0,59; 1,64]	-0,001 [-0,03; 0,03]	0,26	Ś
	Herman 2011	12	2/112 (2)	0/118 (0)	5,27 [0,26; 108,48]	0,02 [-0,01; 0,05]	BD	Ś
Zapalenie pęcherza	Herman 2011	12	16/112 (14)	2/118 (2)	8,43 [1,98; 35,83]	NNH = 7 [5; 17]	BD	Ś
Zatrzymanie moczu	Stenzl 2010	9	19/421 (5)/[1]	14/381 (4)	1,23 [0,62; 2,42]	0,01 [-0,02; 0,04]	BD	Ś
	Metaanaliza	9-12	35/533 (7)	16/499 (3)	2,90 [0,42; 19,96]	0,06 [-0,06; 0,18]	0,02	Ś
	Herman 2011	12	2/112 (2)	0/118 (0)	5,27 [0,26; 108,48]	0,02 [-0,01; 0,05]	BD	Ś
Wpływ na układ pokarmowy								

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	n/N (%)/[%] ^a	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
Ból brzucha	Stenzl 2010	9	12/421 (3)	11/381 (3)	0,99 [0,44; 2,21]	-0,00 [-0,02; 0,02]	BD	Ś
Nudności	Stenzl 2010	9	17/421 (4)	15/381 (4)	1,03 [0,52; 2,03]	0,00 [-0,03; 0,03]	BD	Ś
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Stenzl 2010	9	50/421 (12)	44/381 (12)	1,03 [0,70; 1,50]	0,00 [-0,04; 0,05]	BD	Ś
Zaparcia	Stenzl 2010	9	10/421 (2)	11/381 (3)	0,82 [0,35; 1,92]	-0,01 [-0,03; 0,02]	BD	Ś
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy								
Nadciśnienie	Stenzl 2010	9	18/421 (4)	9/381 (2)	1,81 [0,82; 3,98]	0,02 [-0,01; 0,04]	BD	Ś
Niedociśnienie	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	8/381 (2)	0,23 [0,05; 1,06]	NNT = 62 [32; 2367]	BD	Ś
Zaburzenia naczyniowe	Stenzl 2010	9	24/421 (6)	18/381 (5)	1,21 [0,67; 2,19]	0,01 [-0,02; 0,04]	BD	Ś
Zaburzenia pracy serca	Stenzl 2010	9	10/421 (2)	12/381 (3)	0,75 [0,33; 1,73]	-0,01 [-0,03; 0,02]	BD	Ś
Pozostałe AEs								
Bezsensowność	Stenzl 2010	9	8/421 (2)	12/381 (3)	0,60 [0,25; 1,46]	-0,01 [-0,03; 0,01]	BD	Ś
Ból proceduralny	Stenzl 2010	9	28/421 (7)	19/381 (5)	1,33 [0,76; 2,35]	0,02 [-0,02; 0,05]	BD	Ś
Gorączka	Herman 2011	12	2/112 (2)	0/118 (0)	5,27 [0,26; 108,48]	0,02 [-0,01; 0,05]	BD	Ś
Nadwrażliwość	Herman 2011	12	1/112 (1)	1/118 (1)	1,05 [0,07; 16,64]	0,0005 [-0,02; 0,02]	BD	Ś
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stenzl 2010	9	34/421 (8)	31/381 (8)	0,99 [0,62; 1,58]	-0,0006 [-0,04; 0,04]	BD	Ś
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Stenzl 2010	9	11/421 (3)	5/381 (1)	1,99 [0,70; 5,68]	0,01 [-0,01; 0,03]	BD	Ś
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Stenzl 2010	9	20/421 (5)	24/381 (6)	0,75 [0,42; 1,34]	-0,02 [-0,05; 0,02]	BD	Ś
Zaburzenia psychiatryczne	Stenzl 2010	9	14/421 (3)	16/381 (4)	0,79 [0,39; 1,60]	-0,01 [-0,04; 0,02]	BD	Ś
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Stenzl 2010	9	5/421 (1)	8/381 (2)	0,57 [0,19; 1,71]	-0,01 [-0,03; 0,01]	BD	Ś
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Stenzl 2010	9	24/421 (6)	16/381 (4)	1,36 [0,73; 2,52]	0,02 [-0,01; 0,04]	BD	Ś
Zaburzenia układu nerwowego	Stenzl 2010	9	13/421 (3)	7/381 (2)	1,68 [0,68; 4,17]	0,01 [-0,01; 0,03]	BD	Ś
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Stenzl 2010	9	13/421 (3)	6/381 (2)	1,96 [0,75; 5,11]	0,02 [-0,01; 0,04]	BD	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	n/N (%)/[%] ^a	n/N (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	G
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Stenzl 2010	9	14/421 (3)	7/381 (2)	1,81 [0,74; 4,44]	0,01 [-0,01; 0,04]	BD	Ś
Zakażenie	Herman 2011	12	1/112 (1)	1/118 (1)	1,05 [0,07; 16,64]	0,0005 [-0,02; 0,02]	BD	Ś
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Stenzl 2010	9	35/421 (8)	37/381 (10)	0,86 [0,55; 1,33]	-0,01 [-0,05; 0,03]	BD	Ś

a) Odsetek pacjentów z AE związanym z leczeniem.

Tabela 49.

Szczegółowe wyniki dotyczące ciężkich działań niepożądanych dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD – wyniki badań randomizowanych

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	nk/Nk (%)	nb/Nb (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p/TH	G
Wpływ na układ moczowy								
Azotemia	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
Konieczność tymczasowego cewnikowania	Herman 2011	12	0/112 (0)	1/118 (1)	0,35 [0,01; 8,53]	-0,01 [-0,03; 0,02]	BD	Ś
	Herman 2011	12	0/112 (0)	2/118 (2)	0,21 [0,01; 4,34]	-0,02 [-0,05; 0,01]	BD	Ś
Krwimocz	Stenzl 2010	9	5/421 (1)	4/381 (1)	1,13 [0,31; 4,18]	0,00 [-0,01; 0,02]	BD	Ś
	Metaanaliza	9–12	5/533 (1)	6/499 (1)	0,79 [0,25; 2,49]	-0,003 [-0,02; 0,01]	0,31	Ś
Krwimocz poproceduralny	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
Krwotok z dróg moczowych	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
	Herman 2011	12	0/112 (0)	1/118 (1)	0,35 [0,01; 8,53]	-0,01 [-0,03; 0,02]	BD	Ś
Krwotok z pęcherza moczowego	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
	Metaanaliza	9–12	0/533 (0)	2/499 (<1)	0,33 [0,03; 3,11]	-0,004 [-0,01; 0,00]	0,95	Ś
Perforacja pęcherza	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Skurcze pęcherza	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Tamponada pęcherza moczowego	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	2/381 (1)	0,18 [0,01; 3,76]	-0,01 [-0,01; 0,003]	BD	Ś
Wodonercze	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	1/381 (<1)	0,90 [0,06; 14,42]	-0,0002 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	Stenzl 2010	9	9/421 (2)	12/381 (3)	0,68 [0,29; 1,59]	-0,01 [-0,03; 0,01]	BD	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	nk/Nk (%)	nb/Nb (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p/TH	G
Zapalenie dróg moczowych	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Zapalenie pęcherza	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
Zapalenie pęcherza i zatrzymanie moczu	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
Zatrzymanie moczu	Herman 2011	12	5/112 (4)	0/118 (0)	11,58 [0,65; 207,10]	0,04 [0,003; 0,09]	BD	Ś
	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	4/381 (1)	0,45 [0,08; 2,46]	-0,01 [-0,02; 0,01]	BD	Ś
	Metaanaliza	9–12	7/533 (1)	4/499 (1)	1,88 [0,07; 50,91]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,05	Ś
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy								
Arytmia	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Choroba wieńcowa	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Dławica piersiowa	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	3/381 (1)	0,30 [0,03; 2,89]	-0,01 [-0,02; 0,005]	BD	Ś
Migotanie przedsionków	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	1/381 (<1)	1,81 [0,16; 19,88]	0,00 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Niedokrwienie	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Niewydolność serca zastoinowa	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	0/381 (0)	4,53 [0,22; 93,98]	0,00 [-0,003; 0,01]	BD	Ś
Pęknięcie tętniaka aorty	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
Zaburzenia naczyniowe	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	1/381 (<1)	1,81 [0,16; 19,88]	0,00 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Zaburzenia pracy serca	Stenzl 2010	9	8/421 (2)	8/381 (2)	0,90 [0,34; 2,39]	-0,002 [-0,02; 0,02]	BD	Ś
Zakrzepica	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Zakrzepica żył głębokich	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Zawał serca	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	3/381 (1)	0,60 [0,10; 3,59]	-0,003 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Zgon z przyczyn kardiologicznych	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
Wpływ na układ pokarmowy								
Ból brzucha	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Nudności	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	nk/Nk (%)	nb/Nb (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p/TH	G
Wzdęcia	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Pozostałe SAEs								
Anemia	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Artroplastyka biodra	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Astenia	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Ból klatki piersiowej	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Ból w miednicy	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Ból w okolicy lędźwiowej	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Ból pleców	Hermann 2011	12	0/112 (0)	1/118 (1)	0,35 [0,01; 8,53]	-0,01 [-0,03; 0,02]	BD	Ś
Ból szyi	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Cystoprostatektomia	Stenzl 2010	9	1/421 (1)	1/381 (1)	0,90 [0,06; 14,42]	-0,0002 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Duszność	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Grypa	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Hiponatremia	Stenzl 2010	9	3/421 (0)	0/381 (0)	6,34 [0,33; 122,28]	0,01 [-0,002; 0,02]	BD	Ś
Infekcja nagłośni	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Krwiak podtwardówkowy	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Łagodny rozrost stercza	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	1/381 (<1)	1,81 [0,16; 19,88]	0,00 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Nefroureterektomia	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Niepokój	Hermann 2011	12	0/112 (0)	1/118 (1)	0,35 [0,01; 8,53]	-0,01 [-0,03; 0,02]	BD	Ś
Nadciśnienie	Hermann 2011	12	0/112 (0)	1/118 (1)	0,35 [0,01; 8,53]	-0,01 [-0,03; 0,02]	BD	Ś
Nowotwory	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
	Stenzl 2010	9	4/421 (1)	1/381 (<1)	3,62 [0,41; 32,25]	0,01 [-0,004; 0,02]	BD	Ś
	Metaanaliza	9–12	5/533 (1)	1/499 (<1)	3,47 [0,57; 21,10]	0,01 [-0,003; 0,02]	0,95	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	nk/Nk (%)	nb/Nb (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p/TH	G
Nowotwór złośliwy	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Obrzęk nóg	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Pogorszenie stanu zdrowia	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Poproceduralna zatorowość płucna	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
POChP	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Przedawkowanie	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Rak gruczołu krokowego	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Rak moczowodu	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	0/381 (0)	4,53 [0,22; 93,98]	0,00 [-0,003; 0,01]	BD	Ś
Rak nerki	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Rak przełyku	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
SAEs związane z procedurami medycznymi i chirurgicznymi	Stenzl 2010	9	3/421 (1)	3/381 (1)	0,90 [0,18; 4,46]	-0,001 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Skurcz oskrzeli	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Stan splątania	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Udar mózgu	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	2/381 (1)	0,90 [0,13; 6,39]	-0,0005 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Wodogłowie (o normalnym ciśnieniu)	Stenzl 2010	9	0/421 (0)	1/381 (<1)	0,30 [0,01; 7,38]	-0,003 [-0,01; 0,004]	BD	Ś
Wzrost potasu we krwi	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Zaburzenia psychiatryczne	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	0/381 (0)	4,53 [0,22; 93,98]	0,00 [-0,003; 0,01]	BD	Ś
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	1/381 (<1)	1,81 [0,16; 19,88]	0,00 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Stenzl 2010	9	2/421 (<1)	0/381 (0)	4,53 [0,22; 93,98]	0,00 [-0,003; 0,01]	BD	Ś
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Stenzl 2010	9	3/421 (1)	1/381 (<1)	2,71 [0,28; 25,99]	0,00 [-0,01; 0,01]	BD	Ś

Punkt końcowy	Badanie	OB [mies.]	nk/Nk (%)	nb/Nb (%)	RR [95%CI]	NNH/RD [95%CI]	p/TH	G
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Stenzl 2010	9	4/421 (1)	1/381 (<1)	3,62 [0,41; 32,25]	0,01 [-0,004; 0,02]	BD	Ś
Zapalenie kości i stawów	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Zapalenie płuc	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś
	Stenzl 2010	9	1/421 (1)	1/381 (1)	0,90 [0,06; 14,42]	-0,0002 [-0,01; 0,01]	BD	Ś
	Metaanaliza	9-12	2/533 (<1)	1/499 (<1)	1,62 [0,22; 11,94]	0,002 [-0,01; 0,01]	0,56	Ś
Zespół wycofania alkoholu	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Złamanie kończyny górnej	Stenzl 2010	9	1/421 (<1)	0/381 (0)	2,72 [0,11; 66,46]	0,00 [-0,004; 0,01]	BD	Ś
Złośliwy nowotwór płuc	Herman 2011	12	1/112 (1)	0/118 (0)	3,16 [0,13; 76,75]	0,01 [-0,02; 0,03]	BD	Ś

Tabela 50.

Szczegółowe wyniki dotyczące działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów poddanych zabiegom z wykorzystaniem PDD – wyniki badań jednoramiennych

Punkt końcowy	Badanie	PDD n/N (%)	Łącznie
Wpływ na układ moczowy			
Ból pęcherza	Grossman/Fradet 2007	29/298 (10)	29/298 (10)
Częstomocz	Grossman/Fradet 2007	21/298 (7)	21/298 (7)
Dysuria	Grossman/Fradet 2007	53/298 (18)	60/577 (10)
	Schmidbauer 2004	7/279 (3)	
Krew w moczu	Grossman/Fradet 2007	15/298 (5)	15/298 (5)
Krwimocz	Grossman/Fradet 2007	129/298 (43)	144/597 (24)
	Schmidbauer 2004	14/279 (5)	
	Witjes 2005	1/20 (5)	
Krwimocz ze skrzepami	Witjes 2005	2/20 (10)	2/20 (10)
Nagłe parcie na mocz	Grossman/Fradet 2007	10/298 (3)	10/298 (3)
Perforacja pęcherza	Witjes 2005	1/20 (5)	1/20 (5)
Skurcze pęcherza	Grossman/Fradet 2007	43/298 (14)	43/298 (14)
Zapalenie dróg moczowych	Schmidbauer 2004	9/279 (3)	9/279 (3)
	Grossman/Fradet 2007	25/298 (8)	
Zatrzymanie moczu	Lee 2012	0/30 (0)	33/607 (5)
	Schmidbauer 2004	8/279 (3)	
Wpływ na układ pokarmowy			
Nudności	Lee 2012	0/30 (0)	42/328 (13)
	Grossman/Fradet 2007	42/298 (14)	
Wymioty	Lee 2012	0/30 (0)	12/328 (4)
	Grossman/Fradet 2007	12/298 (4)	
Zaparcia	Lee 2012	0/30 (0)	7/328 (2)
	Grossman/Fradet 2007	7/298 (2)	
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy			
Niedociśnienie	Grossman/Fradet 2007	9/298 (3)	9/298 (3)
Pozostałe AEs			
Bezsenność	Grossman/Fradet 2007	11/298 (4)	21/577 (4)
	Schmidbauer 2004	10/279 (4)	
Ból	Lee 2012	0/30 (0)	0/30 (0)
Ból brzucha	Grossman/Fradet 2007	17/298 (6)	27/577 (5)
	Schmidbauer 2004	10/279 (4)	
Ból gardła i krtani	Grossman/Fradet 2007	7/298 (2)	7/298 (2)
Ból głowy	Grossman/Fradet 2007	25/298 (8)	25/298 (8)

Punkt końcowy	Badanie	PDD n/N (%)	Łącznie
Ból łonowy	Grossman/Fradet 2007	21/298 (7)	21/298 (7)
Ból miednicowy	Grossman/Fradet 2007	13/298 (4)	13/298 (4)
Ból nieokreślony	Grossman/Fradet 2007	30/298 (10)	30/298 (10)
Ból pleców	Grossman/Fradet 2007	7/298 (2)	7/298 (2)
Ból poproceduralny	Grossman/Fradet 2007	19/ 298 (6)	76/629 (12)
	Jichlinski 2003	21/52 (40)	
	Schmidbauer 2004	36/279 (13)	
Ból prącia	Grossman/Fradet 2007	11/223 (5)	11/223 (5)
Ból w podbrzuszu	Grossman/Fradet 2007	7/298 (2)	7/298 (2)
Gorączka	Lee 2012	0/30 (0)	7/309 (2)
	Schmidbauer 2004	7/279 (3)	
Miejscowe AE	Lee 2012	0/30 (0)	0/30 (0)
↑ poziomu enzymów wątrobowych	Lee 2012	0/30 (0)	0/30 (0)
↑ poziom bilirubiny	Lee 2012	0/30 (0)	0/30 (0)
Sepsa	Lee 2012	0/30 (0)	0/30 (0)
Systemowe AE	Lee 2012	0/30 (0)	0/30 (0)
Zmiany skórne	Lee 2012	0/30 (0)	0/30 (0)

Tabela 51.

Szczegółowe wyniki dotyczące ciężkich działań niepożądanych z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia u pacjentów poddanych zabiegom z wykorzystaniem PDD – wyniki badań jednoramiennych

Punkt końcowy	Badanie	PDD n/N (%)	Łącznie
Wpływ na układ moczowy			
Krwimocz	Schmidbauer 2004	5/279 (2)	5/279 (2)
Perforacja pęcherza	Schmidbauer 2004	1/279 (<1)	1/279 (<1)
Zatrzymanie moczu	Schmidbauer 2004	3/279 (1)	3/279 (1)
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy			
Bradykardia	Schmidbauer 2004	1/279 (<1)	1/279 (<1)
Dławica piersiowa	Schmidbauer 2004	1/279 (<1)	1/279 (<1)
Udar mózgu	Schmidbauer 2004	1/279 (<1)	1/279 (<1)
Pozostałe SAEs			
Ból brzucha	Schmidbauer 2004	1/279 (<1)	1/279 (<1)
Choroby płuc	Schmidbauer 2004	1/279 (<1)	1/279 (<1)
Sepsa	Schmidbauer 2004	3/279 (1)	3/279 (1)
Zapalenie płuc	Schmidbauer 2004	1/279 (<1)	1/279 (<1)
Zgon	Grossman/Fradet 2007	1/298 (<1)	3/739 (<1)

Punkt końcowy	Badanie	PDD n/N (%)	Łącznie
	Jocham 2005	1/162 (<1)	
	Schmidbauer 2004	1/279 (<1)	

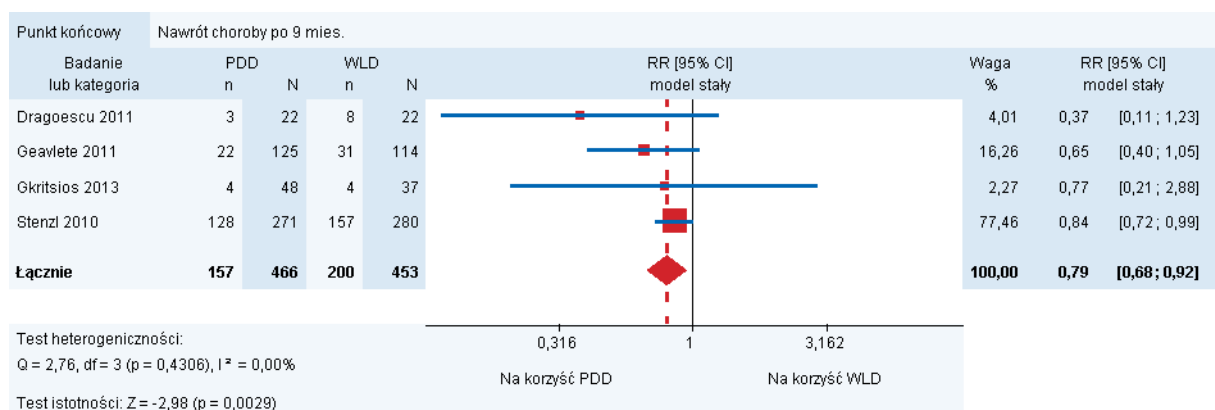
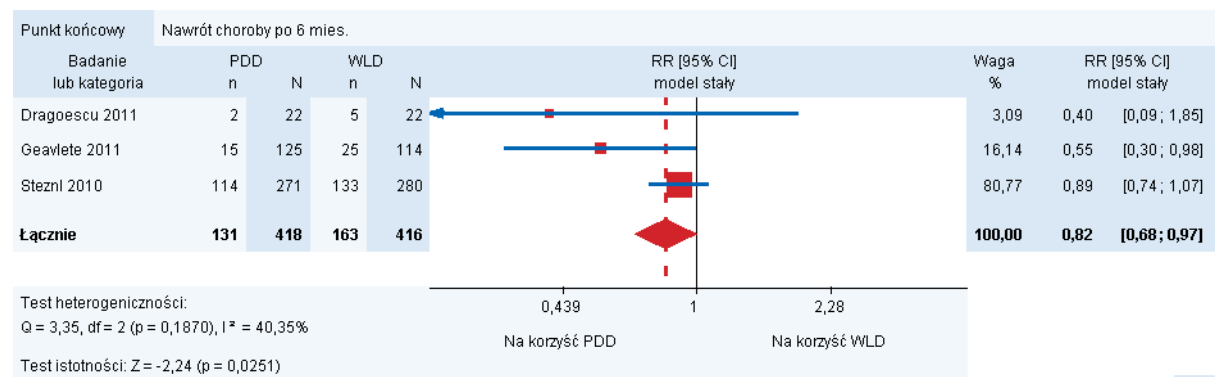
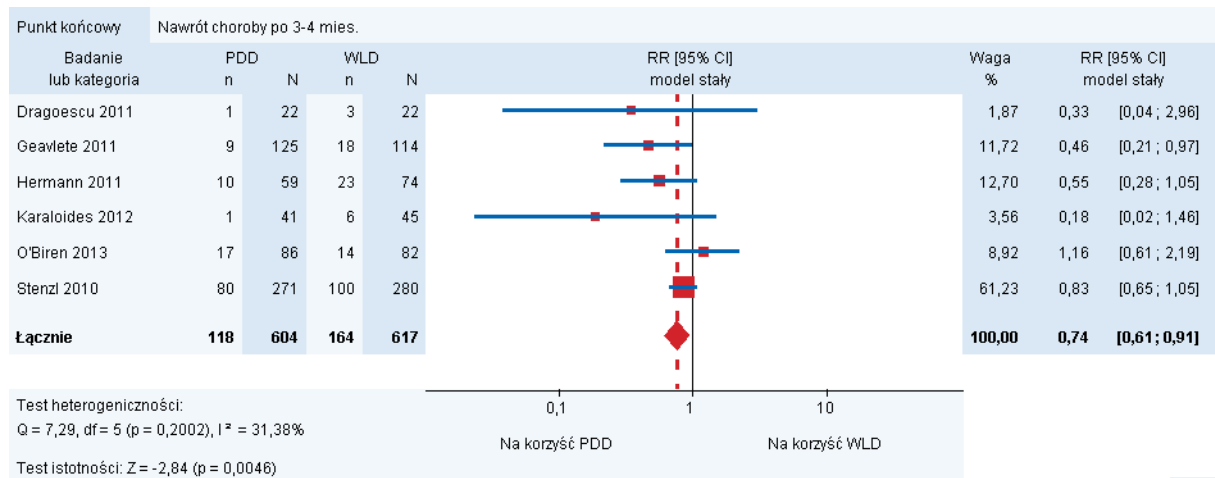
Tabela 52.

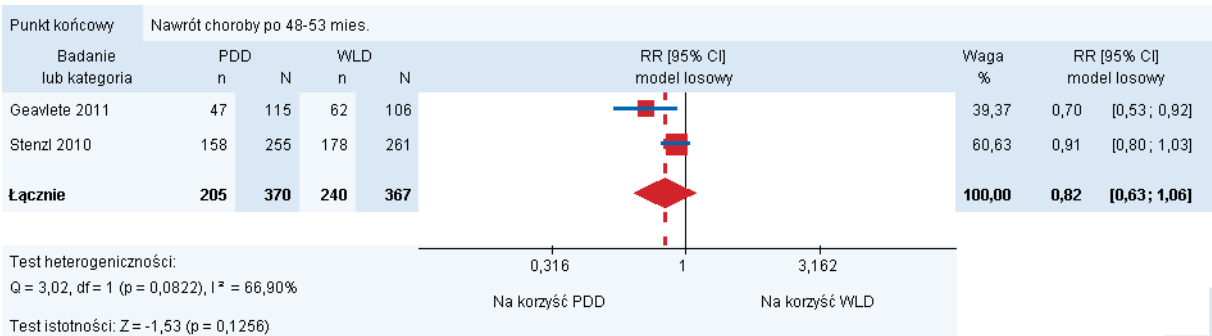
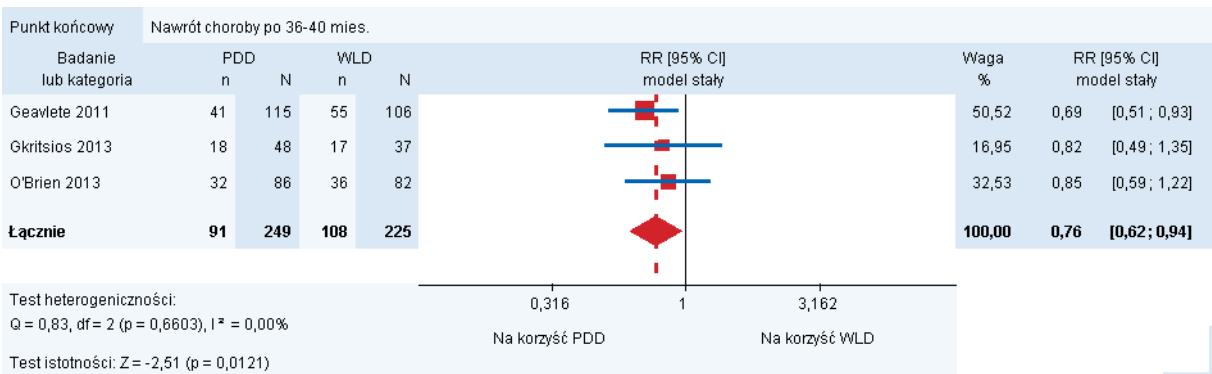
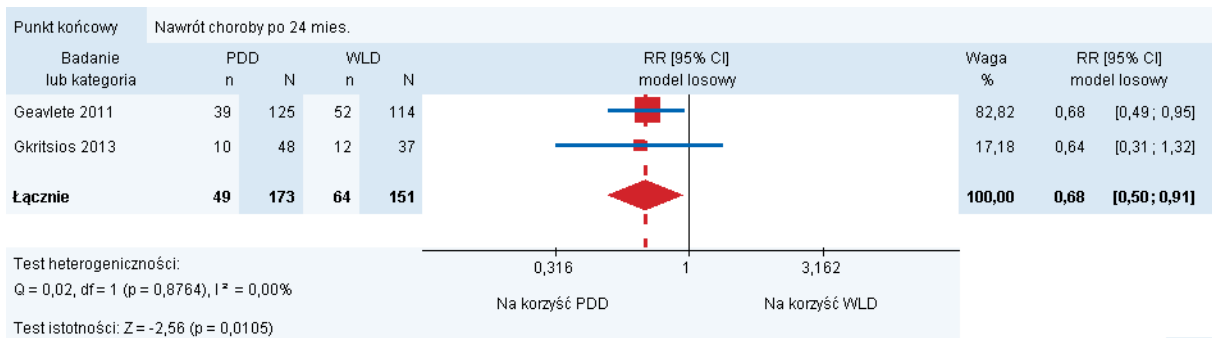
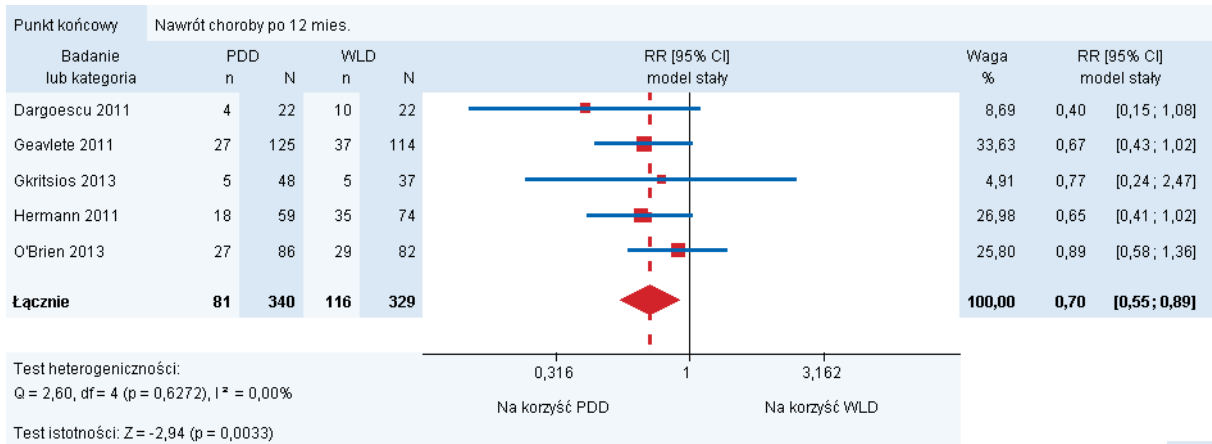
Zestawienie działań niepożądanych związanych z leczeniem na podstawie badań postmarketingowych w 5-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym okres 17.09.2004 – 30.09.2009

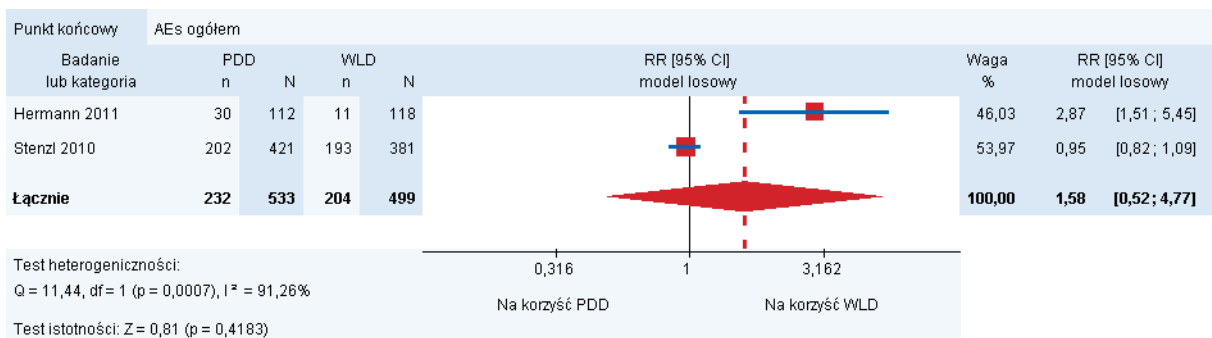
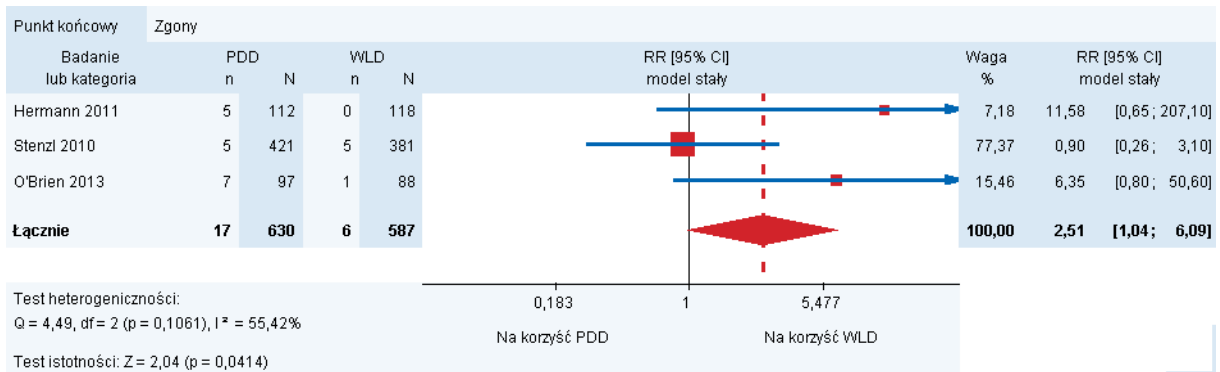
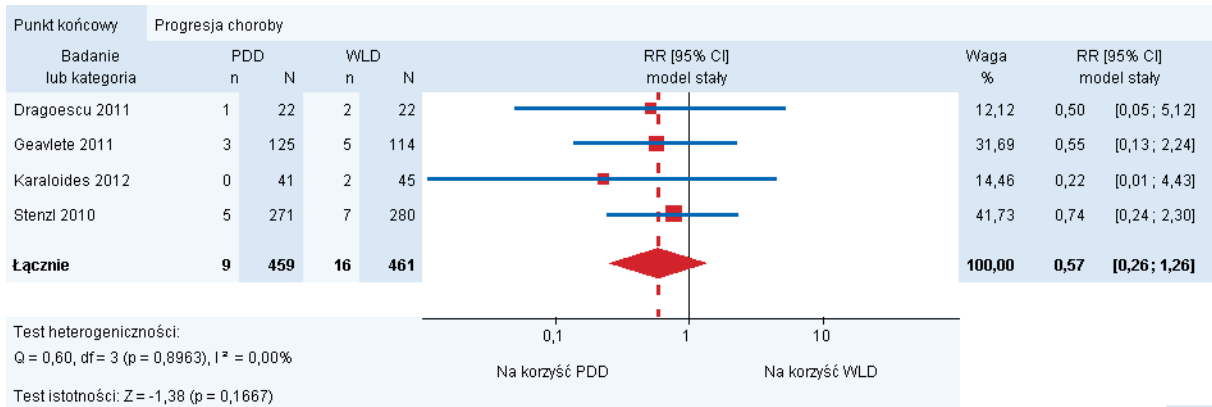
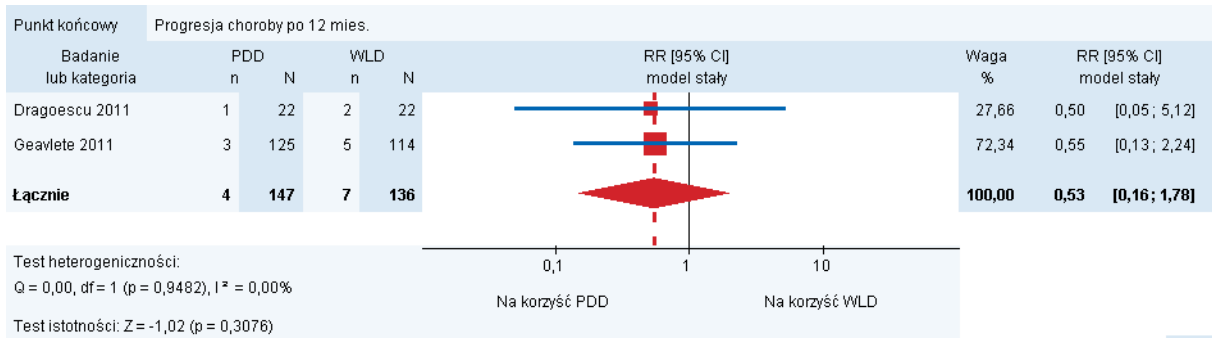
Punkt końcowy	Liczba zgłoszonych przypadków (n)	SAE
Wpływ na układ moczowy		
Bezmocz	2	✓
Ból pęcherza	1	✓
Krwimocz	1	✓
Nagłe parcie na mocz	1	✓
Skurcze pęcherza	1	✓
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy		
Bradykardia	1	✓
Niedociśnienie	1	✓
Pozostałe AEs		
Ból	1	–
Choroba niedokrwienności serca w EKG	1	–
Duszności	1	✓
Nieskuteczność	3	–
Martwica skóry	1	✓
Nadwrażliwość	1	✓
Obrzęk płuc	1	✓
Plamica naczyniowa	1	✓
Podniesiony poziom troponiny T	1	✓
Szok anafilaktyczny	1	✓
Świąd	1	–
Zwiększona liczba białych ciałek krwi	1	–
Zwiększona liczba czerwonych ciałek krwi	1	–

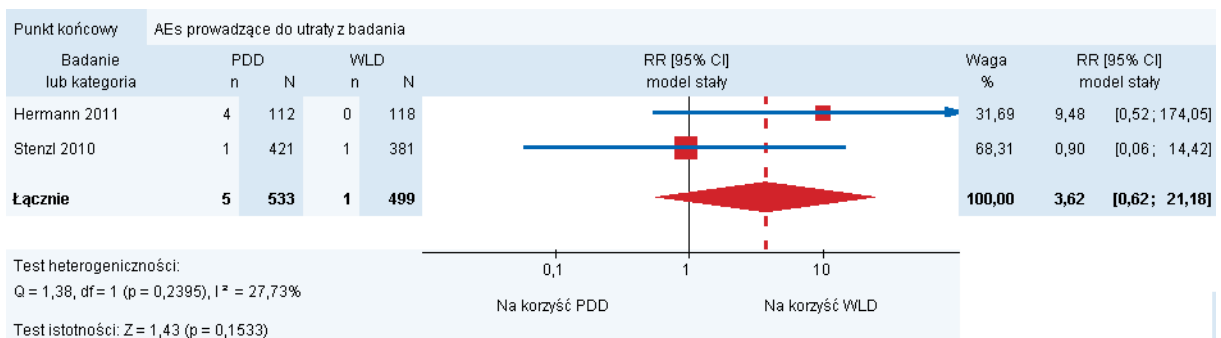
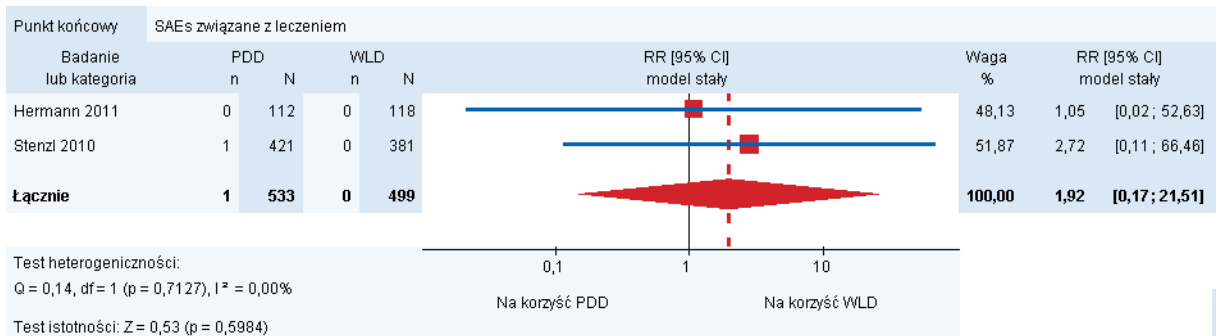
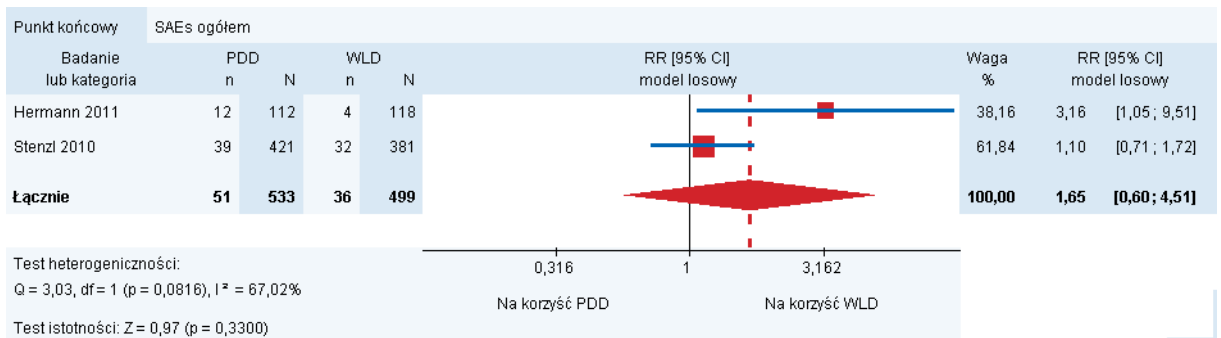
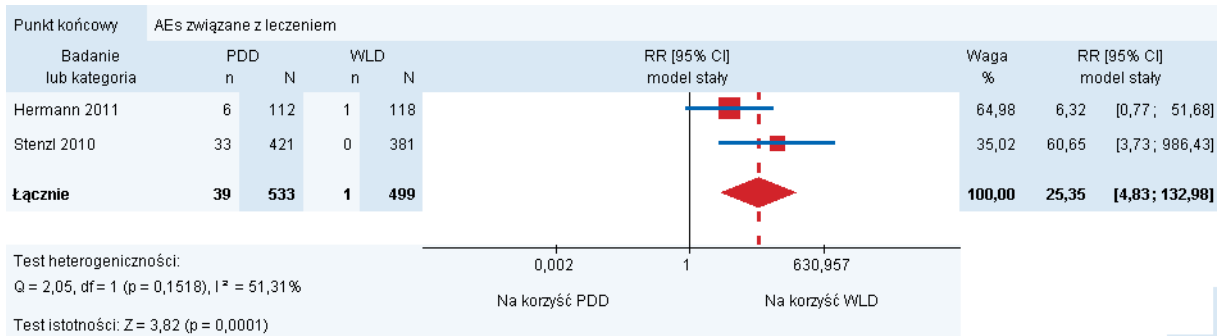
✓ – zdarzenie niepożądane zakwalifikowano jako ciężkie.

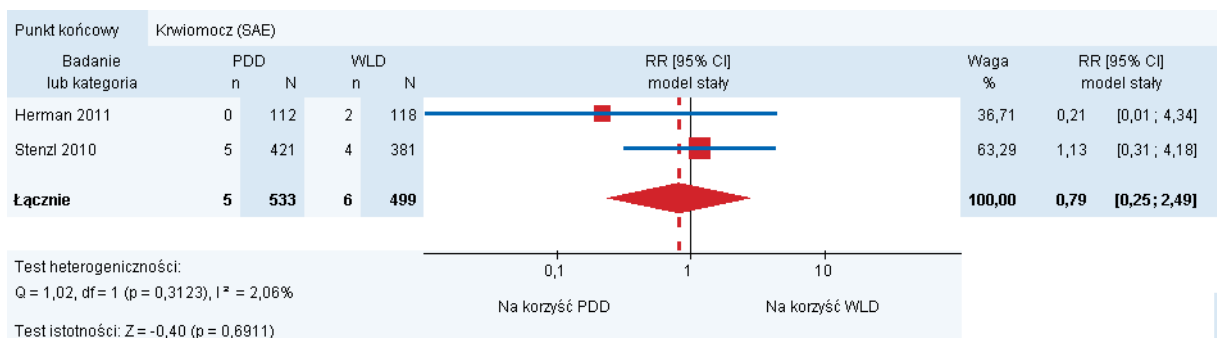
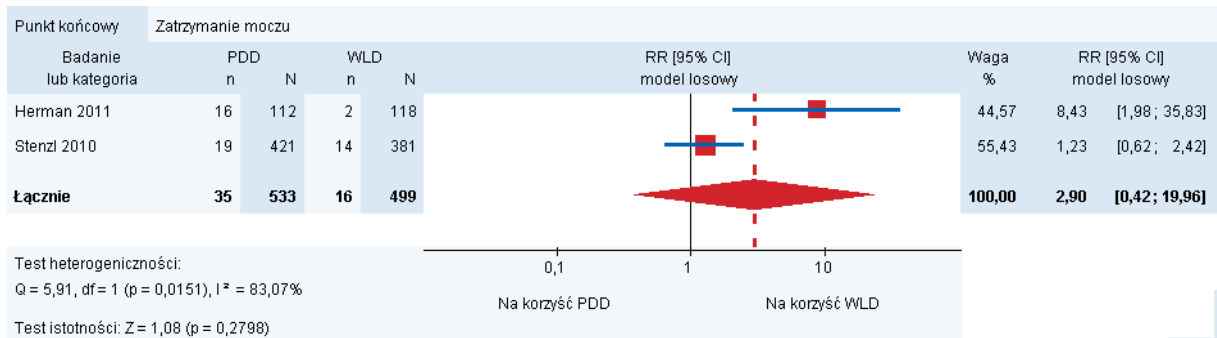
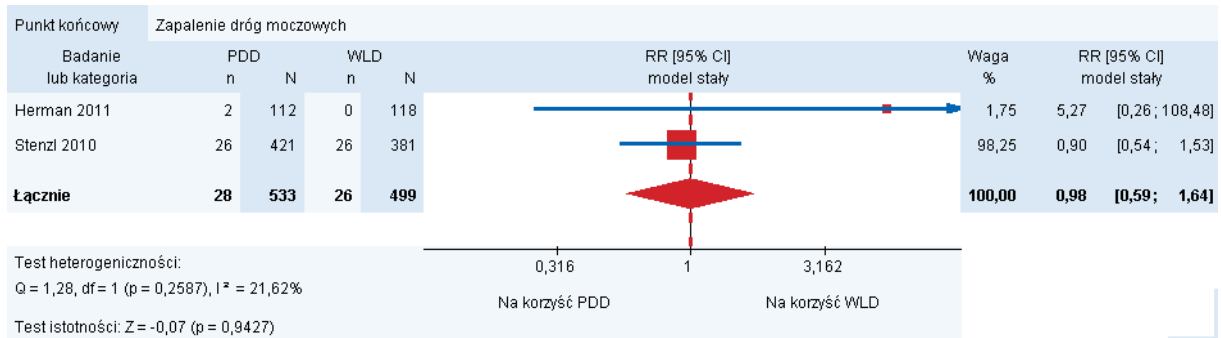
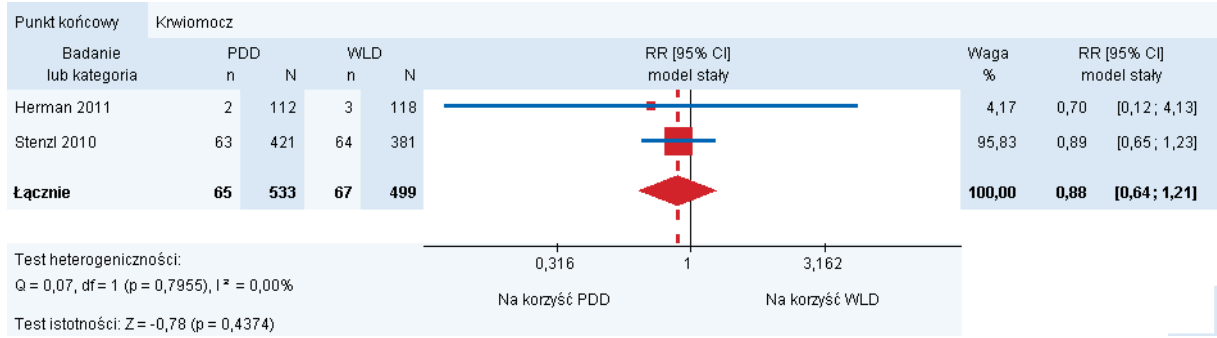
18.3.4. Wyniki metaanaliz dla porównania TURBT-PDD z TURBT-WLD w zakresie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa

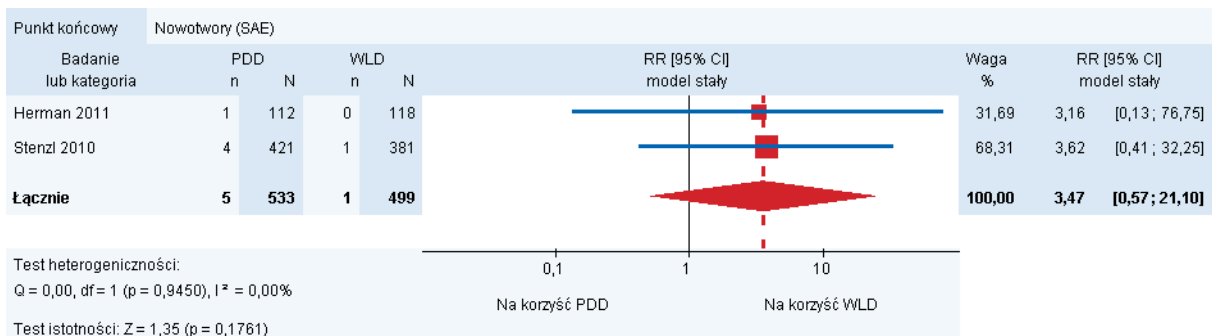
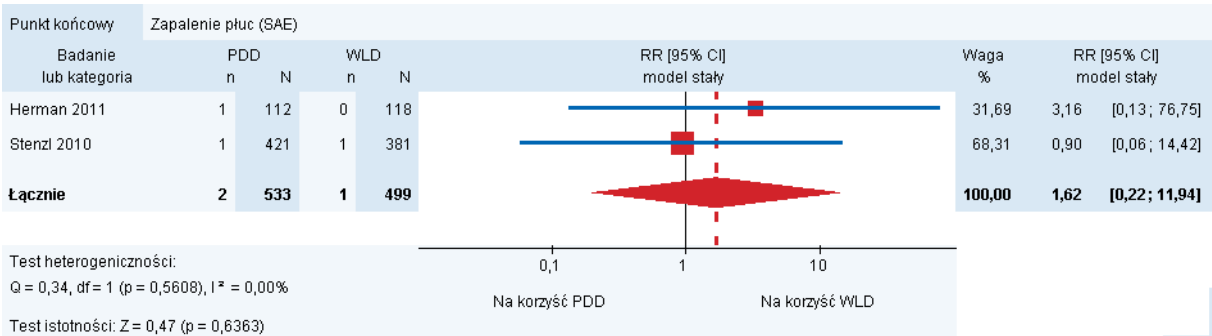
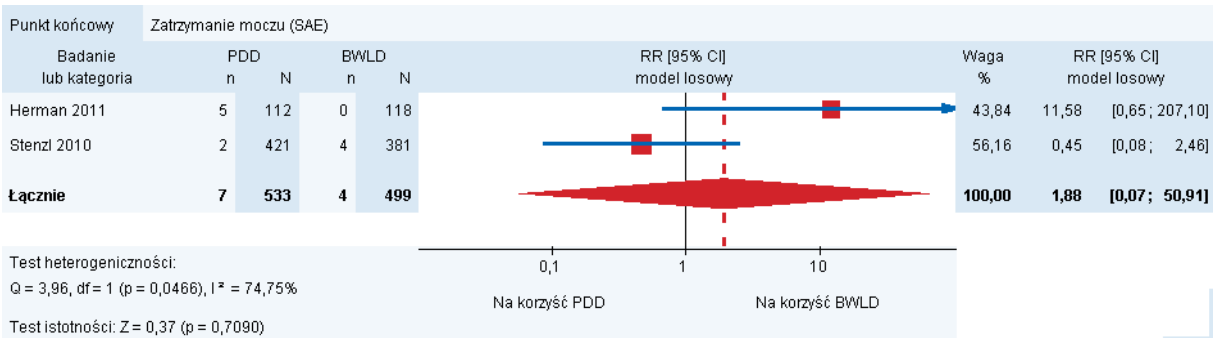
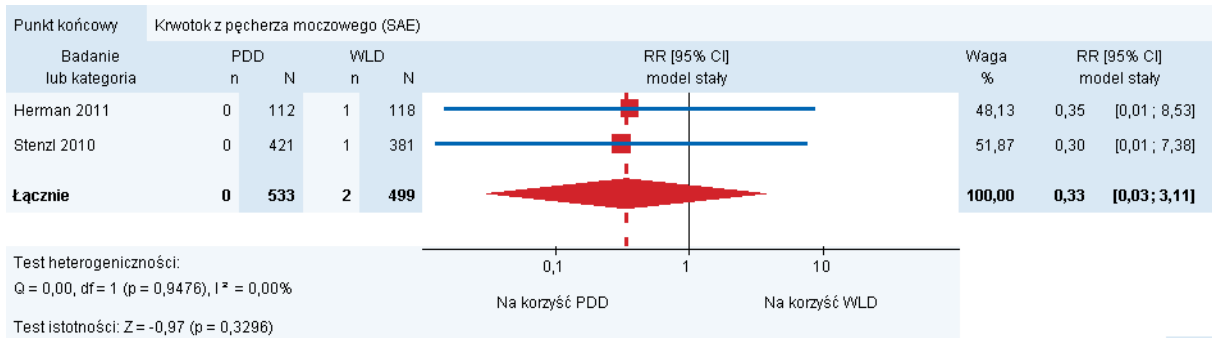












18.4. Definicje punktów końcowych

Tabela 53.
Definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności

Badanie	Wyniki (diagnoza) fałszywie pozytywne	Nawrót	Progresja	Obecność guzów szczątkowych
Bertrand 2012	Wyniki: liczba niepotwierdzonych histopatologicznie biopsji na liczbę pobranych i ocenionych histopatologicznie zmian.	ND	ND	ND
Dragoescu 2011	ND	BD	BD	ND
Ferre 2013	BD	ND	ND	ND
Geavlete 2009	Wyniki: liczba niepotwierdzonych histopatologicznie biopsji na liczbę obserwowanych zmian.	ND	ND	ND
Geavlete 2010	ND	ND	ND	Potwierdzona histopatologicznie obecność nowotworu w okresie do 6 tyg. od pierwszego zabiegu TURBT.
Geavlete 2011	BD	BD	BD	ND
Gkritisios 2013	BD	Potwierdzona histopatologicznie obecność RPM	ND	ND
Grossman/Fradet 2007	Wyniki: liczba niepotwierdzonych histopatologicznie biopsji na liczbę obserwowanych zmian.	ND	ND	ND
Hendricksen 2006	Wyniki: liczba niepotwierdzonych histopatologicznie biopsji na liczbę obserwowanych zmian. (Obliczenia własne).	ND	ND	ND

Badanie	Wyniki (diagnoza) fałszywie pozytywne	Nawrót	Progresja	Obecność guzów szczątkowych
Hermann 2011	Wyniki: liczba niepotwierdzonych histopatologicznie biopsji na liczbę obserwowanych zmian. Diagnoza: liczba pacjentów, u których nie potwierdzono histopatologicznie zmian na liczbę pacjentów badanych.	Potwierdzona makroskopowo i histopatologicznie obecność guza po zabiegu TURBT	ND	ND
Hermann 2012	Diagnoza: liczba pacjentów, u których nie potwierdzono histopatologicznie zmian na liczbę pacjentów, u których pobrano i oceniono histopatologicznie zmiany.	ND	ND	ND
HeRo	Wyniki: liczba niepotwierdzonych histopatologicznie biopsji na liczbę obserwowanych zmian.	ND	ND	ND
Hrostmann 2014	BD	ND	ND	ND
Jocham 2005	Wyniki: liczba zmian podejrzanych o negatywnej histologii na liczbę zmian podlegających biopsji.	ND	ND	ND
Karaolides 2012	ND	Potwierdzona histopatologicznie obecność guza po zabiegu TURBT.	Potwierdzone histopatologicznie pogorszenie wyników histopatologicznych; progresja do RPM naciekającego mięśniówkę pęcherza.	ND
Lee 2012	BD	ND	ND	ND
Loidl 2005	BD	ND	ND	ND
O'Brien 2013	BD	Potwierdzona badaniem cystoskopowym ± histopatologicznym obecność RPM	ND	ND
Saint 2010	BD	ND	ND	ND
Schmidbauer 2004	Wyniki: liczba zmian o niepotwierdzonej histologii na liczbę zmian podejrzanych.	ND	ND	ND
Schmidbauer 2009	Wyniki: liczba zmian podejrzanych o niepotwierdzonej histologii na liczbę zmian podlegających biopsji.	ND	ND	ND

Badanie	Wyniki (diagnoza) fałszywie pozytywne	Nawrót	Progresja	Obecność guzów szczątkowych
Stenzl 2010	Wyniki: liczba niepotwierdzonych histopatologicznie biopsji na liczbę obserwowanych zmian.	Potwierdzona histopatologicznie obecność guza (CIS, Ta, T1-T4) po zabiegu TURBT.	Potwierdzone histopatologicznie pogorszenie wyników histopatologicznych progresja do RPM naciekającego mięśniówkę pęcherza.	BD
Witjes 2005	BD	ND	ND	ND

18.5. Badania wykluczone z analizy

Tabela 54.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Aboumarzouk 2013 [163]	Interwencja	Diagnostyka fotodynamiczna górnego odcinka układu moczowego
2.	Agrawal 2013 [164]	Interwencja	Diagnostyka fotodynamiczna górnego odcinka układu moczowego
3.	Agrawal 2013 [165]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
4.	Agrawal 2013 [166]	Interwencja	Praca dodatkowa do Agrawal 2013 [164]
5.	Alekseev 2012 [167]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (mitomycyna C + PDT)
6.	Amend 2013 [168]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
7.	Anderson 2010 [169]	Interwencja	Brak informacji o zastosowanym fotouczulaczu
8.	Bader 2012 [170]	Interwencja	Preparat stosowany w terapii fotodynamicznej
9.	Bader 2013 [171]	Interwencja	HAL stosowany w terapii fotodynamicznej
10.	bd 2003 [172]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
11.	Beatrice 2010 [173]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
12.	Bertrand 2012 [174]	Interwencja	PDD i WLD z wykorzystaniem cystoskopu giętkiego
13.	Bonnal 2012 [175]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (laserowa endomikroskopia konfokalna)
14.	Brancato 2013 [176]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
15.	Brancato 2013 [177]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
16.	Bunce 2010 [178]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
17.	Burger 2007 [179]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
18.	Burger 2009 [180]	Typ publikacji	Komentarz do Burger 2009 [181]
19.	Burger 2009 [181]	Metodyka	Badanie retrospektywne, porównanie PDD vs WLD w obrębie dwóch różnych grup pacjentów
20.	Burgues 2010 [182]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
21.	Busetto 2011 [183]	Interwencja/Komparator	Brak opisu interwencji / niezgodny komparator
22.	Busetto 2012 [184]	Interwencja / komparator	Praca dodatkowa do Busetto 2011 [183]
23.	Cha 2012 [185]	Populacja	Nowotwory górnych dróg moczowych
24.	Chappell 2009 [186]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
25.	Collaud 2006 [187]	Metodyka	Badanie zaprojektowane do oceny farmakokinetyki i farmakodynamiki preparatu Hexvix.
26.	Coombs 2004 [188]	Typ publikacji	Komentarz do Szygula 2004 [189]
27.	Crawford 1991 [190]	Interwencja	Preparat stosowany w terapii fotodynamicznej
28.	Denzinger 2008 [191]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
29.	Dobrowolska-Glazar 2009 [192]	Punkty końcowe	Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych raportowano łącznie dla fotouczulaczy ALA, HAL i hiperycyny.
30.	Draga 2012 [193]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA)
31.	Dragoescu 2011 [194]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
32.	El-Mokadem 2011 [195]	Interwencja	Praca dodatkowa do Anderson 2010 [169]
33.	Encina 2012 [196]	Typ publikacji	Komentarz
34.	Faba 2012 [197]	Metodyka	Cel pracy – opis diagnostyki i leczenia RPM
35.	Farley 2010 [198]	Typ publikacji	Praca pogładowa
36.	Forster 2007 [199]	Typ publikacji	Praca pogładowa
37.	Frampton 2006 [200]	Typ publikacji	Praca pogładowa
38.	Gakis 2013 [201]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
39.	Gallagher 2011 [202]	Interwencja	Dodatkowa do Anderson 2010 [169]
40.	Gan 2013 [203]	Metodyka	Cel badania – opis diagnostyki RPM w Wielkiej Brytanii
41.	Gatti 2010 [204]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
42.	Geavlete 2010 [205]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
43.	Geavlete 2010 [206]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
44.	Geavlete 2010 [207]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
45.	Geavlete 2011 [208]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
46.	Gladkova 2013 [53]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA)
47.	Glazar 2011 [209]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
48.	Gomella 2013 [210]	Typ publikacji	Praca pogładowa
49.	Gravas 2012 [211]	Metodyka	Badanie zaprojektowane do oceny wpływu doświadczenia operatora na wyniki cystoskopii fluorescencyjnej.
50.	Grimm 2005 [212]	Typ publikacji	Praca pogładowa
51.	Grossman 2009 [213]	Typ publikacji	Komentarz
52.	Guy 2013 [214]	Metodyka	Cel pracy – opis metod leczenia RPM
53.	Hedelin 2006 [215]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
54.	Hermann 2012 [216]	Interwencja	PDD i WLD z wykorzystaniem cystoskopu giętkiego
55.	Horstmann 2009 [217]	Interwencja	Brak informacji o zastosowanym fotouczulaczu
56.	Hovi 2010 [218]	Typ publikacji	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
57.	Inoue 2012 [219]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA)
58.	Jaromi 2011 [220]	Komparator	Brak komparatora (brak prezentacji wyników)
59.	Jessen 2011 [221]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
60.	Jichlinski 1997 [222]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA)
61.	Jichlinski 2006 [223]	Typ publikacji	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej
62.	Joachim 2009 [224]	Punkty końcowe	Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych raportowano łącznie dla fotouczulaczy ALA i HAL.

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
63.	Jocham 1989 [225]	Interwencja	Preparat stosowany w terapii fotodynamicznej
64.	Karaolides 2012 [226]	Typ publikacji	Komentarz do Karaolides 2012 [80]
65.	Karl 2008 [227]	Typ publikacji	Praca pogładowa
66.	Karl 2009 [228]	Punkty końcowe	Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych raportowano łącznie dla fotouczulaczy ALA i HAL.
67.	Karl 2010 [229]	Punkty końcowe	Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych raportowano łącznie dla fotouczulaczy ALA i HAL.
68.	Lerner 2012 [230]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
69.	Lipiński 2002 [231]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
70.	Lipiński 2010 [232]	Interwencja	Brak informacji o zastosowanym fotouczulaczu
71.	Liu 2012 [233]	Metodyka	Cel pracy – opis metod obrazowania
72.	Madej 2009 [39]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych; w publikacji oceniano skuteczność
73.	Mariappan 2012 [234]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
74.	Markowski 2008 [235]	Interwencja	Brak informacji o zastosowanym fotouczulaczu
75.	Markowski 2012 [236]	Metodyka	Cel pracy – ocena markerów nowotworowych w diagnostyce RPM
76.	Massimiliano 2009 [237]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
77.	Matsuyama 2012 [238]	Typ publikacji	Praca pogładowa
78.	Mazerolles 2010 [239]	Komparator	Brak wyników dla komparatora
79.	Miyake 2014 [240]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA)
80.	Montie 2011[241]	Typ publikacji	Komentarz do Ray 2010 [124]
81.	Nair 2009 [242]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
82.	Napodano 2012 [243]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
83.	Neuzillet 2013 [244]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
84.	O'Brien 2010 [245]	Typ publikacji	Praca pogładowa
85.	O'Brien 2013 [246]	Typ publikacji	Opinia eksperta
86.	Otto 2009 [247]	Interwencja	Publikacja dodatkowa do Burger 2007 [179]
87.	Otto 2010 [248]	Interwencja	Wyniki dla PDD raportowano łącznie dla fotouczulaczy ALA i HAL.
88.	Pan 2013 [249]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (endomikroskopia molekularna)
89.	Panus 2013 [250]	Typ publikacji	Praca dodatkowa do Dragoescu 2011 [194]
90.	Patel 2013 [251]	Metodyka	Praca dodatkowa do Gan 2013 [203]
91.	Peng 2006 [252]	Typ publikacji	Praca pogładowa
92.	Petrik 1998 [253]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA)
93.	Pfister 2010 [254]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
94.	Poggio 2009 [255]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
95.	Porpiglia 2013 [256]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
96.	Ray 2009 [257]	Interwencja	Brak opisu interwencji
97.	Reek 2013 [258]	Interwencja	Nie podano rodzaju fotouczulacza
98.	Richterstetter 2012 [259]	Interwencja	Brak opisu metody TURBT
99.	Risager 2013 [260]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
100.	Roy 2012 [261]	Typ publikacji	Praca pogładowa
101.	Sagalowsky 2012 [262]	Typ publikacji	Komentarz do Stenzl 2010 [92]
102.	Scarpa 2009 [263]	Typ publikacji	Komentarz do Burger 2009 [181]
103.	Scoffone 2009 [264]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
104.	Scoffone 2010 [265]	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Massimiliano 2009 [237]
105.	Sievert 2009 [266]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
106.	Skolarikos 2011 [267]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
107.	Soloway 1992 [268]	Metodyka / Typ publikacji	Opis przypadków / dyskusja autorów
108.	Stanislaus 2010 [269]	Punkty końcowe	Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych raportowano łącznie dla fotouczulaczy ALA i HAL.
109.	Steinberg 2005 [270]	Typ publikacji	komentarz do Jocham 2005 [118]
110.	Steinberg 2010 [271]	Typ publikacji	komentarz do Stenzl 2010 [92]
111.	Steiner 2012 [272]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
112.	Stenzl 2009 [273]	Typ publikacji	Praca pogładowa
113.	Sterenborg 2010 [274]	Typ publikacji	Praca pogładowa
114.	Szygula 2004 [189]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
115.	Szygula 2004 [275]	Interwencja/Komparator	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA). Komparatorem w badaniu jest autofluorescencja wykrywanych zmian.
116.	Taruttis 2012 [276]	Typ publikacji	Praca pogładowa
117.	Thomas 2011 [277]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
118.	Tomescu 2012 [278]	Typ publikacji	Praca dodatkowa do Dragoescu 2011 [194]
119.	Tritschler 2007 [279]	Punkty końcowe	Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych raportowano łącznie dla fotouczulaczy ALA i HAL.
120.	Tritschler 2010 [280]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji
121.	Volpe 2010 [281]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
122.	Volpe 2011 [282]	Typ publikacji	Praca dodatkowa do Volpe 2010 [281]
123.	Volpe 2011 [282]	Typ publikacji	Praca dodatkowa do Volpe 2010 [281]
124.	Volpe 2012 [283]	Typ publikacji	Praca dodatkowa do Volpe 2010 [281]
125.	Vordos 2010 [284]	Typ publikacji	Praca pogładowa
126.	Wilby 2009 [285]	Interwencja	Brak informacji o zastosowanym fotouczulaczu
127.	Wilby 2009 [286]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
128.	Witjes 2006 [287]	Typ publikacji	Praca pogładowa

Lp.	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
129.	Witjes 2013 [288]	Typ publikacji	Opinia eksperta
130.	Wong 2011 [289]	Interwencja	Wykorzystanie PDD i WLD w zabiegu ablacji laserowej
131.	Wong 2013 [290]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (ablacja + cystoskop giętki)
132.	Zaak 2008 [291]	Typ publikacji	Praca pogładowa
133.	Zachou 2012 [292]	Typ publikacji	Praca dodatkowa do Mariappan 2012 [234]
134.	Zlotta 2005 [293]	Typ publikacji	Praca pogładowa
135.	Zumbraegel 2003 [294]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA); na podstawie przeglądu literatury Isfoss 2011 [295]
136.	Gakis 2014 [296]	Interwencja	Nie podano rodzaju fotouczulacza
137.	Naya 2014 [297]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA)
138.	Rolevich 2014 [298]	Interwencja	Brak ocenianej interwencji (wykorzystano fotouczulacz ALA)
139.	Kwon 2014 [299]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne (abstrakt)
140.	Witjes 2014 [300]	Typ publikacji	Publikacja pogładowa
141.	Hillemanns 2014 [301]	Populacja	Neoplazja szyjki macicy
142.	Karaoglu 2014 [302]	Typ publikacji	Praca pogładowa
143.	Knoll 2014 [303]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
144.	Norris 2014 [304]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
145.	Doehn 2014 [305]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego
146.	Karl 2014 [306]	Typ publikacji	Praca dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego

18.6. Badania w toku

Tabela 55.
Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Registry, ISRCTN

Identyfikator (tytuł)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia / (sponsor)
Clinicaltrials.gov						
Open prospective within patient, phase IIa study of Hexvix flexible cystoscopy and white light cystoscopy in the detection of bladder cancer after 30 minutes instillation of Hexvix in patients with known or suspicion of bladder cancer (NCT01551407)	Interwencyjne	W toku (rekrutacja) ^a / wycofane ^b	Dorośli (≥18 r.ż.) pacjenci z podejrzeniem lub ze zdiagnozowanym RPM zakwalifikowani do TURBT	34 ^a /40 ^b	PDD (HAL) vs WLD	XII 2011 / IV 2012 (PhotoCure)
Recurrence of Bladder Cancer After Transurethral Resection With Hexvix (NCT00785694)	RCT	Wycofane	Dorośli (≥18 r.ż.) pacjenci ze zdiagnozowanym RPM (pierwotnym lub nawracającym)	260	PDD (HAL) vs WLD	XII 2008 / VIII 2011 (GE Healthcare)
Prospective non-interventional study to optimize photodynamic TUR-B in clinical practice (NCT02012036)	nRCT	W toku (rekrutacja)	Dorośli (≥18 r.ż.) pacjenci z podejrzeniem nienaciekającego RPM	400	PDD (HAL)	VII 2013 / VII 2014 (Ipsen)
An Open, Comparative, Within Patient, Controlled Phase III, Multicenter Study Of Hexvix Fluorescence Cystoscopy And White Light Cystoscopy In the Detection Of Carcinoma In Situ In Patients With Bladder Cancer (NCT00052637)	nRCT	Nieznany	Dorośli (≥18 r.ż.) pacjenci z podejrzeniem lub zdiagnozowanym RPM (pierwotnym lub nawracającym)	420	PDD (HAL) vs WLD	IX 2002 / BD (Jonsson Comprehensive Cancer Center)
EU Clinical Trials Register						
An open, prospective, within-patient, controlled, multi-center phase IIa study of Hexvix flexible fluorescence cystoscopy and white light flexible cystoscopy in the detection of bladder cancer after 30 minutes intravesical instillation of Hexvix® (hexaminolevulinate) in patients with known or suspicion of bladder cancer (2011-004269-34)			Badanie opisano w części dotyczącej clinicaltrials.gov (NCT01551407)			

Identyfikator (tytuł)	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia / zakończenia / (sponsor)
Hexvix® versus white light guided TURB for EORTC score intermediate risk non-muscle invasive bladder cancer followed by attenuated intravesical adjuvant chemotherapy (2009-012275-98 / HELENA)	RCT	W toku	Dorośli (≥18 r.ż) pacjenci z podejrzeniem lub zdiagnozowanym nienaciekającym RPM	250	Jednorazowa dawka mitomycyny C po PDD (HAL) vs WLD	IX 2010 / BD (Niemcy)
A randomised Study of “bluelight” hexyl amino levulinic acid (HAL) photodynamic assisted resection of bladder tumours versus conventional “white light” transurethral resection of newly diagnosed bladder tumours comparing rates of tumour recurrence over one year – a phase IV trial (2004-002760-16)	RCT	W toku ^b / zakończone ^c	Dorośli (≥18 r.ż) zakwalifikowani do TURBT ze zdiagnozowanym RPM (pierwotnym)	312 ^b /200 ^c	PDD (HAL) vs WLD	I-II 2005 / 2007 (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust)
ISRCTN						
A randomised study of 'bluelight' hexyl aminolevulinic acid (HAL) photodynamic assisted resection of bladder tumours versus conventional 'whitelight' transurethral resection of newly diagnosed bladder tumours comparing rates of tumour recurrence over one year - a phase IV trial (ISRCTN14275387)						
					Badanie opisano w części dotyczącej EU Clinical Trials Registry	

18.7. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 56.
Formularz oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

Tabela 57.
Formularz oceny wiarygodności badań diagnostycznych w skali QUADAS

Lp.	Kryterium oceny	Ocena
1	Czy populacja uwzględniona w badaniu odpowiada populacji, która będzie stosować test badany w praktyce?	
2	Czy kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zostały jasno opisane?	
3	Czy zastosowany test referencyjny był prawidłowy (wystarczający do potwierdzenia lub wykluczenia choroby)?	
4	Czy okres pomiędzy przeprowadzeniem testu badanego i testu referencyjnego był wystarczająco krótki, żeby uniknąć ewentualnej zmiany zaawansowania/nasilenia choroby?	
5	Czy cała badana populacja lub losowo wybrana próba z tej populacji została zbadana testem referencyjnym?	
6	Czy u wszystkich pacjentów wykonano ten sam test referencyjny niezależnie od wyników testu badanego?	
7	Czy test referencyjny był niezależny od testu badanego (test badany nie powinien być elementem/częścią testu referencyjnego)?	
8	Czy sposób przeprowadzenia testu badanego został opisany z dokładnością wystarczającą do jego odtworzenia?	
9	Czy sposób przeprowadzenia testu referencyjnego został opisany z dokładnością wystarczającą do jego odtworzenia?	
10	Czy wyniki testu badanego interpretowano niezależnie od wyników (nie znając wyników) testu referencyjnego?	

Lp.	Kryterium oceny	Ocena
11	Czy wyniki testu referencyjnego interpretowano niezależnie od wyników (nie znając wyników) testu badanego?	
12	Czy dane wykorzystywane przy interpretacji testu badanego w ramach badania będą dostępne również w praktyce klinicznej?	
13	Czy raportowano dane o wynikach testu niemożliwych do zinterpretowania lub pośrednich?	
14	Czy wyjaśniono przyczyny wykluczenia/utruty z badania?	
15	Liczba odpowiedzi „tak”	
16	Liczba odpowiedzi „niejasne”	
17	Liczba odpowiedzi „nie”	

18.8. Formularze dla ekstrahowanych danych

Tabela 58.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań randomizowanych

Badanie				
Cel badania				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
Oceniane punkty końcowe				
Charakterystyka populacji				
	PDD	WLD	Łącznie	Różnica między gr.
Liczba pacjentów				
Wiek w latach – średnia (SD)				
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)				
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)				
Odsetek pacjentów z nowotworem (% pacjentów)	Pierwotnym			
	Nawracającym			
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG			
	CTH			
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG			
	CTH			
Interwencja i komparator				
Schemat badania				
Interwencje				

Badanie	
Terapia uzupełniająca	rodzaj
	% pacjentów
Okres leczenia	
Okres obserwacji [średnia]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Utrata z badania (%)	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Metoda analizy wyników	
Ocena w skali Jadad	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 59.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań jednoramiennych

Badanie	
Cel badania	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Oceniane punkty końcowe	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek w latach – średnia [zakres]	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	
Rodzaj nowotworu (% pacjentów)	Pierwotny
	Nawracający
Wcześniejsza terapia (% pacjentów)	BCG
	CTH
Czas trwania terapii w latach – średnia (SD)	BCG
	CTH

Badanie	
Interwencja i komparator	
Schemat badania	
Interwencje	
Terapia uzupełniająca	rodzaj % pacjentów
Okres leczenia	
Okres obserwacji	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	
Utrata z badania (%)	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Metoda analizy wyników	
Ocena w skali QUADAS	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 60.
Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 61.
Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

Tabela 62.
Formularz ekstrakcji wyników dotyczących trafności diagnostycznej z badań RCT i jednoramiennych

Punkt końcowy	Rodzaj analizy (pacjent/biopsja)	Interwencja					Komparator				
		N	TP	FP	FN	TN	N	TP	FP	FN	TN