

ANALIZA EKONOMICZNA

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

Wersja 1.00



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: 5 listopada 2014 r.

Ostatnia aktualizacja (minimalne wymagania): 22 kwietnia 2014 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] koordynacja prac, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] wyszukanie i analiza danych, opracowanie tekstu analizy,
[REDACTED] analiza kosztów, opracowanie tekstu analizy,
[REDACTED] analiza kosztów, opracowanie tekstu analizy
[REDACTED] wyszukiwanie i analiza danych

Przy opracowaniu niniejszej analizy korzystano z opinii eksperta klinicznego [REDACTED]

Konflikt interesów eksperta zewnętrznego nieznan.

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

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 Pharma Poland sp z o.o.

Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE.....	8
1. ZAŁOŻENIA ANALIZY	11
1.1. Cel	11
1.2. Problem zdrowotny	11
Definicja	11
Epidemiologia	12
Śmiertelność.....	12
Etiologia i czynniki ryzyka	13
Objawy kliniczne	13
Diagnostyka i rozpoznanie.....	13
Inne metody wykorzystywane w diagnostyce RPM	15
1.3. Interwencja oceniana – hexyl aminolewulinianu (Hexvix).....	15
1.4. Komparatory.....	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	16
2. METODYKA	17
2.1. Technika analityczna.....	17
2.2. Populacja docelowa	18
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	18
2.5. Charakterystyka populacji	19
2.6. Pomiar efektów zdrowotnych	19
2.7. Pomiar kosztów.....	19
2.8. Parametry dotyczące trafności diagnostycznej interwencji.....	20
2.9. Użyteczności	21
2.10. Dyskontowanie.....	21
2.11. Analiza wrażliwości	21
2.12. Próg opłacalności.....	23
3. DANE ŹRÓDŁOWE	24
3.1. Charakterystyka populacji	24
3.2. Prawdopodobieństwo nawrotu, progresji oraz zgonu	25
3.2.1. Rak pęcherza moczowego nienaciekający mięśniówki	25

3.2.2.	Rak pęcherza moczowego lokalnie naciekający mięśniówkę	27
3.2.3.	Przerzuty odległe	28
3.3.	Efekty zdrowotne.....	28
3.4.	Rozkład kohorty względem ryzyka nawrotu.....	29
3.5.	Współczynniki śmiertelności w populacji ogólnej.....	31
3.6.	Parametry dotyczące trafności diagnostycznej interwencji.....	31
3.7.	Dodatkowe założenia modelu	32
3.8.	Użyteczności	32
3.9.	Zużycie zasobów w okresie obserwacji	34
3.10.	Koszty.....	35
3.10.1.	Koszt preparatu Hexvix	35
3.10.2.	Koszt procedur medycznych	35
3.10.3.	Koszt szczepionki BCG.....	37
3.10.4.	Pozostałe leki	38
4.	CHARAKTERYSTYKA MODELU	43
4.1.	Założenia modelu	43
4.2.	Struktura modelu	43
4.2.1.	Drzewo decyzyjne	43
4.2.2.	Model Markowa.....	47
5.	WYNIKI.....	54
5.1.	Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	54
5.2.	Wyniki analizy podstawowej.....	54
5.3.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	55
5.4.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	57
5.4.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	57
5.4.2.	Wyniki analizy wrażliwości	60
6.	WALIDACJA.....	63
6.1.	Walidacja wewnętrzna	63
6.2.	Walidacja konwergencji.....	63
6.3.	Walidacja zewnętrzna	64
7.	PODSUMOWANIE	66
	Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości	66
	Podsumowanie wyników analizy PSA	67
8.	WNIOSKI	68

9. OGRANICZENIA.....	69
10. DYSKUSJA	71
11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	74
12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	76
13. BIBLIOGRAFIA	79
14. ANEKS	83
14.1. Strategie wyszukiwania.....	83
14.1.1. Użyteczności stanów zdrowia	83
14.1.2. Analizy kosztów-użyteczności	85
14.2. Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej	93

INDEKS SKRÓTÓW

ALA	Kwas 5-aminolewulinowy (<i>Aminolevulinic Acid</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BCG	Szczepionka do immunoterapii (<i>łac. Bacillus Calmette-Guerin</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</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>)
GC	Schemat chemioterapii: gemcytabina+cisplatyna
GP	Schemat chemioterapii: gemcytabina+paklitaksel
HAL	Hexyl aminolewulinianu (<i>Hexaminolevulinate HCl</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
M-VAC	Schemat chemioterapii: metotreksat+doksorubicyna+cisplatyna+winblastyna
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PDD	Procedura fotodynamiczna (<i>Photodynamic diagnostics</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (<i>Quality-adjusted life years</i>)
RPM	Rak pęcherza moczowego

- TURBT** Przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego
(*Transurethral resection of bladder tumor*)
- TURBT-PDD** Przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego przeprowadzona w świetle niebieskim
(*Transurethral resection of bladder tumor - Photodynamic diagnostics*)
- TURBT-WLD** Przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego przeprowadzona w świetle białym
(*Transurethral resection of bladder tumor - White light diagnosis*)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)
- WLD** Diagnostyka w świetle białym
(*White light diagnosis*)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania procedury fotodynamicznej (PDD) z użyciem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) 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 \leq 1) mięśniówki, wielogniskowym (\geq 3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
 - 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,
 - wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana \geq 3 cm).

■ Metodyka

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego i analizą efektywności klinicznej. Na ich podstawie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) z zastosowaniem dostarczonego przez Zamawiającego i dostosowanego do warunków polskich modelu analitycznego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na sposób finansowania poszczególnych leków czy procedur wchodzących w skład uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, perspektywa ta jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjentów. W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Analizę przeprowadzono w dwóch etapach. W pierwszym etapie, na podstawie drzewa decyzyjnego, przyporządkowano pacjentów do odpowiednich stanów początkowych w modelu Markowa, który stanowił drugi etap analizy. Model Markowa obejmował prognozy stanu pacjentów następujące po okresie diagnostycznym. Do modelu włączeni zostali wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono TURBT z wynikiem pozytywnym oraz fałszywie pozytywnym. Struktura modelu odzwierciedla aktualne wytyczne w postępowaniu z pacjentami z NMIBC.

Łączna liczba stanów w modelu Markowa wynosi 21, co ma na celu odzwierciedlanie statusu każdego włączonego pacjenta w dowolnym momencie przebiegu choroby. Stany zdrowia określone są zarówno przez grupy ryzyka, jak i wynik testów diagnostycznych oraz testów w okresie obserwacji. Możliwe stany to: brak guza (*No tumour*, wynik negatywny), wynik fałszywie pozytywny (*False positive*), nawrót (*Recurrence*, wynik pozytywny), wynik fałszywie negatywny (*False negative*, wynik fałszywie negatywny w okresie obserwacji). W modelu uwzględniono dwa stany reprezentujące raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (MIBC): rak lokalnie naciekający mięśniówkę (*Locally muscle invasive, LMI*) oraz rak przerzutowy (*Metastases*).

Uwzględniono również stan wolny od nowotworu (*Cancer free*) wynikający z fałszywie pozytywnego wyniku podczas początkowej diagnostyki. Stanem absorbującym w modelu był zgon (*Dead*).

Dane o użytecznościach stanów zdrowia uzyskano w wyniku przeprowadzonego systematycznie przeszukania baz informacji medycznych. Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt preparatu Hexvix, koszt procedur medycznych, koszt szczepionki BCG oraz koszty chemioterapii.

W analizie wyznaczono koszty związane ze stosowaniem porównywanych interwencji oraz efekty zdrowotne: lata życia skorygowane jakością (QALY). Wyznaczono inkrementalne efekty zdrowotne, inkrementalne koszty oraz współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR).

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla wyników analizy, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich. Próg opłacalności ustalono zgodnie z zapisami ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

[REDACTED]

■ Wyniki

Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,173 dla TURBT-PDD oraz 8,138 dla TURBT-WLD. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,034.

Wyniki analizy podstawowej

[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie ryzyka względnego dla prawdopodobieństwa nawrotu na podstawie badania o populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej analizy (Dragoescu 2011 [52]) oraz brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (stopa dyskontowa w obu przypadkach równa 0%). Leczenie TURBT PDD staje się wówczas terapią dominującą. W pozostałych przypadkach zmienność parametrów uwzględnionych w ramach analizy wrażliwości nie zmienia wnioskowania analizy.

Wyniki w przeprowadzonej w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości analizie kosztów-efektywności również wskazują na opłacalność stosowania terapii TURBT-PDD. Koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia oszacowany został na [REDACTED] i znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności.

Wyniki analizy PSA

Terapia z zastosowaniem TURBT-PDD jest z prawdopodobieństwem 95,9% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TURBT-WLD. Z prawdopodobieństwem 44,6% terapia TURBT-PDD jest dominująca nad TURBT-WLD (przynosi lepsze efekty przy jednocześnie niższych kosztach).

■ Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania procedury TURBT-WLD przez procedurę TURBT-PDD w analizowanej populacji chorych. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że procedura ta nie przestaje być opłacalna bez względu na zmienność przyjętych w modelu parametrów. W dwóch przypadkach natomiast analizowana interwencja staje się terapią dominującą. Probabilistyczna analiza wrażliwości również pozwala wnioskować z wysokim prawdopodobieństwem o opłacalności leczenia TURBT-PDD w miejsce komparatora.

1. ZAŁOŻENIA ANALIZY

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania procedury fotodynamicznej (PDD) z użyciem hexylu aminolewulinianu (preparat Hexvix) 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 \leq 1) mięśniówki, wielogniskowym (\geq 3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
 - 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,
 - wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana \geq 3 cm).

1.2. Problem zdrowotny

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 ($\geq T2$).

Epidemiologia

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.

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. [7–10]

Najnowsze informacje na temat zachorowalności na RPM w Polsce, pochodzące z 2011 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. [11] W 2011 roku odnotowano łącznie 6139 nowych przypadków zachorowań na RPM, z czego ok. 78% w grupie mężczyzn. Standaryzowany wiekiem (wg danych globalnych) współczynnik zapadalności na RPM w Polsce w tym okresie w przypadku mężczyzn wynosił 16,0 na 100 tys., a w przypadku kobiet 3,4 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. [6, 11–13] Jednocześnie dane na temat częstości rozpoznawania poszczególnych stadiów zaawansowania RPM w Polsce są ograniczone. Analiza retrospektywna Skrzypczyk 2012 [14] 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.

Śmiertelność

Według danych GLOBOCAN w 2012 roku 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]

Najnowsze informacje na temat śmiertelności z powodu RPM w Polsce pochodzą z 2012 roku i zostały opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS). [15] Według tych danych RPM był przyczyną 2550 zgonów wśród mężczyzn i 674 zgonów wśród kobiet (surowy współczynnik umieralności wynosił odpowiednio 13,7/100 tys. i 3,4/100 tys.) [15]. Liczba zgonów z powodu RPM w ciągu ostatnich lat wzrasta i prognozuje się, że tendencja rosnąca utrzyma się na przestrzeni kilku następnych lat. 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. [11, 16]

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.

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, 8] Krwimocz może mieć również postać krwinkomoczu wykrytego w badaniu laboratoryjnym. [17] 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. [7, 8, 17] 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. [8]

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. [7, 17]

Diagnostykę RPM u pacjenta ze stwierdzonym krwimoczem należy rozpocząć od wykonania badań 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.

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]

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 sterowego 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. [7, 17]

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. [7] 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. [7] 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.

Badanie uzupełniające

Do oceny stopnia rozsiania nowotworu wykorzystywane są inne metody diagnostyki obrazowej, takie jak: tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny. Obie metody wymagają zastosowania środka kontrastowego. [7] Ponadto czasem w diagnostyce wykorzystuje się również badanie scyntygraficzne, które umożliwia ocenę przerzutowania nowotworu do kości. [17] Zastosowanie znajdują także urografia metodą tomografii komputerowej, urografia oraz badania radiologiczne (np. RTG klatki piersiowej). [7]

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.

1.3. Interwencja oceniana – hexyl aminolewulinianu (Hexvix)

Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty diagnostyczne, kod ATC: V04CX [18]

Mechanizm działania: Hexyl aminolewulinianu (HAL) to ester kwasu 5-aminolewulinowego (ALA) charakteryzujący się zwiększoną biodostępnością w porównaniu ze związkiem wyjściowym (ALA). [19] 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). [18, 20]

Wskazania do stosowania: Cystoskopia fluorescencyjna w świetle niebieskim z użyciem preparatu Hexvix wskazana jest jako metoda wspomagająca standardową cystoskopię w świetle białym, u pacjentów rozpoznaniem lub wysokim prawdopodobieństwem raka pęcherza moczowego. [18]

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 [18, 20]

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. [18]

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, krwimocz, gorączka, ból po wykonaniu zabiegu. [18]

Rejestracja: Preparat Hexvix został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 2 listopada 2005 roku na podstawie pozwolenia nr 11910. [18] W Stanach Zjednoczonych został dopuszczony do obrotu w roku 2010 pod nazwą handlową Cysview. [20] Podmiot odpowiedzialny; Ipsen Pharma. [18]

Refundacja: preparat Hexvix jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach leczenia szpitalnego jedynie jako metoda wspomagająca zabieg diagnostyczny (cystoskopię), natomiast nie jest finansowany jako metoda uzupełniająca zabieg terapeutyczny TURBT.

1.4. Komparatory

Komparatorem dla zabiegu TURBT/re-TURBT z wykorzystaniem procedury fotodynamicznej z zastosowaniem hexylu aminolewulinianu jest standardowy zabieg TURBT/re-TURBT w świetle białym.

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, 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 w populacji ogólnej chorych z rakiem pęcherza moczowego.

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

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby jest jednym z istotnych parametrów uwzględnionych w ramach analizy ekonomicznej. W związku faktem istnienia istotnych statystycznie różnic w tym zakresie pomiędzy analizowanymi interwencjami zdecydowano o przeprowadzeniu analizy kosztów-użyteczności dla porównania TURBT-PDD oraz TURBT-WLD.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.

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

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

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

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi. Interwencja oceniana będzie zdominowana przez komparator jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z wyższymi kosztami i mniejszymi efektami zdrowotnymi. W powyższych przypadkach nie wyznacza się ICUR.

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczona zostaje cena progowa, rozumiana jako cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) będzie równy wysokości przyjętego progu opłacalności.

2.2. Populacja docelowa

Pacjenci w wieku ≥ 18 roku życia:

1. ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: $T \leq 1$) błony mięśniowej wielogniskowym (≥ 3 ognisk) rakiem pęcherza moczowego (RPM), zakwalifikowani do zabiegu TURBT na podstawie diagnostycznej cystoskopii.
2. Pacjenci zakwalifikowani do re-TURBT, u których:
 - a. 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.
 - b. wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana ≥ 3 cm).

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na sposób finansowania poszczególnych leków czy procedur wchodzących w skład uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, perspektywa ta jest równoważna z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjentów. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyceńskich oraz kosztów pośrednich. Należy przy tym podkreślić, że ze względu na rodzaj porównywanych interwencji oraz charakter choroby należą one do kategorii kosztów wspólnych, a zatem ich pominięcie nie ma wpływu na inkrementalny wynik analizy. Założenie to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [21]

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano przy założeniu dożywotniego horyzontu czasowego (w praktyce przyjęto ograniczenie do 40 lat). Założenie podyktowane jest próbą odzwierciedlenia wpływu ocenianych technologii na całkowite koszty oraz całkowitą długość życia skorygowaną jego jakością (QALY).

Przyjęta wartość horyzontu czasowego jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTM przedstawionymi w Zarządzeniu Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. [21]

2.5. Charakterystyka populacji

Cechy charakteryzujące populację chorych na RPM uwzględniane w niniejszej analizie obejmują:

- wiek,
- płeć,
- powierzchnię ciała (w celu wyznaczenia średniego kosztu chemioterapii).

Przyjęte w analizie średni wiek i rozkład płci chorych opisano szerzej w rozdziale 3.1. Ze względu na fakt, że średnia powierzchnia ciała pacjenta wykorzystana została w modelu do obliczenia kosztu chemioterapii, szczegółowy opis wyznaczania tego parametru zamieszczono w rozdziale związanym z oszacowaniem kosztu tego rodzaju leczenia (rozdz. 3.10.4).

2.6. Pomiar efektów zdrowotnych

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość wpływu leczenia na zmiany ryzyka nawrotów choroby. Szczegółowe dane dotyczące ryzyka względnego wystąpienia nawrotu dla porównywanych interwencji zamieszczono w rozdziale 3.3.

2.7. Pomiar kosztów

W analizie zostały uwzględnione następujące kategorie kosztowe:

- koszt preparatu Hexvix (rozdział 3.10.1),
- koszty procedur medycznych (rozdział 3.10.2), w tym:
 - TURBT w świetle białym,
 - cystektomii,
 - cystoskopii przezcewkowej,
 - tomografii komputerowej,
- koszt szczepionki BCG (rozdział 3.10.3),
- koszty pozostałych leków wykorzystywanych w neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią oraz w leczeniu paliatywnym (rozdział 3.10.4).

Koszty preparatu Hexvix uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Koszty procedur medycznych, szczepionki BCG oraz pozostałych leków wykorzystywanych w neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią oraz w leczeniu paliatywnym oszacowano przy uwzględnieniu zasad finansowania świadczeń medycznych w ramach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych.

2.8. Parametry dotyczące trafności diagnostycznej interwencji

Trafność diagnostyczną badania mającego wykryć raka pęcherza moczowego określa się standardowo przy pomocy parametrów takich jak czułość i specyficzność:

- czułość jest to prawdopodobieństwo, że badanie da pozytywny wynik u pacjenta z rakiem pęcherza moczowego
- specyficzność – prawdopodobieństwo, że badanie da negatywny wynik u pacjenta, który nie jest chory.

Czułość i specyficzność, wraz z parametrem określającym chorobowość można wykorzystać do oszacowania prawdopodobieństwa wyniku prawdziwie pozytywnego, fałszywie pozytywnego, prawdziwie negatywnego oraz fałszywie negatywnego w pewnej populacji.

$$\Pr(\text{wynik prawdziwie pozytywny}) = \text{czułość} \cdot \text{chorobowość},$$

$$\Pr(\text{wynik fałszywie pozytywny}) = (1 - \text{specyficzność}) \cdot (1 - \text{chorobowość}),$$

$$\Pr(\text{wynik prawdziwie negatywny}) = \text{specyficzność} \cdot (1 - \text{chorobowość}),$$

$$\Pr(\text{wynik fałszywie negatywny}) = (1 - \text{czułość}) \cdot \text{chorobowość}.$$

W modelu w miejsce określania specyficzności wykorzystano jednak wartość predykcyjną dodatnią, czyli proporcję osób rzeczywiście chorych wśród osób z dodatnim wynikiem testu.

$$PPV = \frac{\Pr(\text{wynik prawdziwie pozytywny})}{\Pr(\text{wynik prawdziwie pozytywny}) + \Pr(\text{wynik fałszywie pozytywny})}$$

Po dokonaniu odpowiedniego przekształcenia wartość PPV może zostać wykorzystana do wyrażenia prawdopodobieństwa wyniku fałszywie pozytywnego jako funkcji prawdopodobieństwa wyniku prawdziwie pozytywnego.

$$\Pr(\text{wynik fałszywie pozytywny}) = \frac{1 - PPV}{PPV} \Pr(\text{wynik prawdziwie pozytywny}),$$

gdzie

$$\Pr(\text{wynik prawdziwie pozytywny}) = \text{czułość} \cdot \text{chorobowość},$$

Następnie, do oszacowania prawdopodobieństw wyniku prawdziwie negatywnego i fałszywie negatywnego, można wykorzystać następujące zależności:

$$\Pr(\text{wynik prawdziwie negatywny}) = (1 - \text{chorobowość}) - \Pr(\text{wynik fałszywie pozytywny})$$

$$\Pr(\text{wynik fałszywie negatywny}) = \text{chorobowość} - \Pr(\text{wynik prawdziwie pozytywny})$$

Szczegółowe wartości poszczególnych parametrów, uzyskane w wyniku przeprowadzonej analizy klinicznej zamieszczono w rozdziale 3.6.

2.9. Użyteczności

Nie odnaleziono badań oceniających użyteczności stanów zdrowia w analizowanej populacji pacjentów ze stwierdzonym rakiem pęcherza moczowego. W niniejszym modelu wykorzystano oszacowania poczynione na potrzeby analizy decyzyjnej Kulkarni 2007 [22]. Szczegółowy opis dostępnych źródeł danych i poczynionych założeń zamieszczono w rozdziale 3.6.

2.10. Dyskontowanie

W modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% i wyników zdrowotnych (QALY) na poziomie 3,5% rocznie, zgodnie z wymogami wytycznych oceny technologii medycznych AOTM według Zarządzenia Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.[21] Dodatkowo, w analizie wrażliwości, przyjęto roczną stopę dyskontową wynoszącą: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY), 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 5% zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

2.11. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej

zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej):

- dla parametrów ryzyka względnego dla prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu, przyjęto rozkład beta;
- dla ryzyka względnego dla prawdopodobieństwa progresji u osób z niewykrytym rakiem pęcherza moczowego przyjęto rozkład normalny;
- dla parametrów wyrażających prawdopodobieństwa przyjęto rozkład beta, gdyż jest on ograniczony wartościami 0 i 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. rozkład początkowy pacjentów pomiędzy stany związane z ryzykiem nawrotu), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, gdyż jest on ograniczony wartościami 0 i 1; [23]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- charakterystyk początkowych pacjentów (rozkład płci, średnia powierzchnia ciała),
- źródła RR dla prawdopodobieństwa nawrotu
- początkowego rozkładu kohorty względem ryzyka nawrotu,
- użyteczności,
- stóp dyskontowych,
- kosztu zabiegu cystoskopii,
- kosztu różniącego zabieg wykonywany w świetle niebieskim i białym,
- kosztu neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią,
- kosztu leczenia paliatywnego.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.4.1.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Próg opłacalności zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. W niniejszej analizie przyjęto, że próg opłacalności dla QALY wynosi, zgodnie z wymogami AOTM oraz ustawy refundacyjnej (ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010—2012 [24], PKB per capita wyniosło 39 859 zł, a zatem próg opłacalności niniejszej analizy wynosi 119 577 zł. Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności danej technologii od różnych progów opłacalności (tzw. wykres krzywej opłacalności – CEAC) mieszczących się w zakresie od 0 złotych do 500 000 złotych.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

W niniejszym rozdziale przedstawiono źródła danych wykorzystane w dostosowaniu modelu „Hexvix + blue light cost-effectiveness model in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) – Poland” zaimplementowanego przez firmę Pharmerit International na zlecenie firmy Ipsen Pharma.

Ze względu na fakt, że niniejsze opracowanie jest adaptacją do warunków polskich modelu otrzymanego od Podmiotu Odpowiedzialnego, w przypadku danych nie wymagających aktualizacji uwzględniono wartości zamieszczone w oryginalnym opracowaniu „Cost-effectiveness model Hexvix and Blue Light Cystoscopy” (rozdz. 3.1, rozdz. 3.4).

Parametry dotyczące ryzyka nawrotu oraz trafności diagnostycznej zaczerpnięto z wyników przeprowadzonej analizy klinicznej.

3.1. Charakterystyka populacji

Populację włączoną do niniejszej analizy scharakteryzowano poprzez parametry obejmujące wiek, rozkład płci (odsetek mężczyzn w populacji chorych) oraz średnią powierzchnię ciała pacjentów. Ze względu na fakt, że ostatni z wymienionych parametrów wykorzystano do wyznaczenia kosztu chemioterapii szczegółowe dane dotyczące jego oszacowania zamieszczono w późniejszym rozdziale (rozdz. 3.10.4).

Zgodnie z danymi literaturowymi (przeгляд systematyczny Mowatt 2010 [25]) początkowy wiek kohorty pacjentów ustalono na 67 lat.

Odsetek mężczyzn w analizowanej populacji (77,8%) przyjęto w oparciu o raport dotyczący zachorowań na raka pęcherza moczowego uzyskany z Krajowego Rejestru Nowotworów [26] i dotyczący 2011 roku (najnowsze publikowane dane). W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ skrajnych wartości tego parametru na wyniki analizy. Szczegółowe wartości zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Charakterystyki początkowe pacjentów

Wariant analizy	Wiek	Odsetek mężczyzn
Analiza podstawowa		77,8%
Analiza wrażliwości (scenariusz 1)	67 lat	0,0%
Analiza wrażliwości (scenariusz 2)		100,0%

3.2. Prawdopodobieństwo nawrotu, progresji oraz zgonu

3.2.1. Rak pęcherza moczowego nienaciekający mięśniówki

Prawdopodobieństwa nawrotu choroby, progresji oraz zgonu chorych z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającym mięśniówki oparto na wynikach badania Millan-Rodriguez 2000 [27]. We wspomnianym badaniu ocenie podlegało 1529 chorych leczonych z powodu pierwotnego raka pęcherza moczowego nienaciekającego tkanki mięśniowej od listopada 1968 do grudnia 1996 roku. Włączonych do badania pacjentów podzielono na grupy zgodnie ze stopniem ryzyka nawrotu (niskie, średnie, wysokie). Poniżej w tabeli zestawiono odsetki pacjentów z nawrotem i progresją oraz odsetek zgonów dla poszczególnych grup. Dane zostały uzyskane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera.

Tabela 2.
Odsetki nawrotów, progresji oraz zgonów w zależności od czasu na podstawie badania Millan-Rodriguez 2000

Czas	Nawrót [%]			Progresja [%]*		Zgon [%]*	
	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko
3 mies.	2	4	9,4	0,2	1,3	0	0
6 mies.	7	14	24	0,4	3,3	0,2	0,4
9 mies.	12	19,6	32	2,4	7	0,2	0,6
1 rok	15	26	39	0,4	8	0,4	1
1,5 roku	22	34	44	0,9	11	0,4	2,5
2 lata	25	39	50	1,2	13	0,4	4
3 lata	30	45	56	1,8	16	0,7	7
4 lata	38	50	58	2,6	17	1	8
5 lat	45	53	61	2,6	19	1	10

* W grupie niskiego ryzyka nie odnotowano progresji ani zgonu

Na podstawie powyższych danych wyznaczono u jakiego odsetka chorych występuje zdarzenie w ciągu danego roku – np. nawrót w 1. roku analizy nastąpił u 15%, natomiast w 2. roku u $25-15\%=10\%$ pacjentów będących w grupie niskiego ryzyka oraz nie mających dotąd nawrotu choroby. Ponieważ wyniki uzyskane na podstawie opisanego badania dotyczą pierwszych 5 lat obserwacji założono, że odsetek chorych z nawrotem w latach kolejnych przyjmuje wartość wyznaczoną w oparciu o średnią z ostatnich 3 lat uwzględnionych w badaniu. W poniższej tabeli (Tabela 3) zestawiono wyznaczone prawdopodobieństwa nawrotów w kolejnych latach.

Tabela 3.
Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego nawrotu w kolejnych latach

Rok	Niskie ryzyko nawrotu [%]	Średnie ryzyko nawrotu [%]	Wysokie ryzyko nawrotu [%]
1	15	26	39
2	10	13	11

Rok	Niskie ryzyko nawrotu [%]	Średnie ryzyko nawrotu [%]	Wysokie ryzyko nawrotu [%]
3	5	6	6
4	8	5	2
5	7	5	3
6	7	5	4
7	7	5	4
8	7	5	4
9	7	5	4
10	7	5	4
11	7	5	4
12	7	5	4
13	7	5	4
14	7	5	4
15 plus	7	5	4

Należy zwrócić uwagę na fakt, że prawdopodobieństwo wznowy choroby maleje wraz z czasem pozostawania przez chorego bez objawów nowotworu. Najwyższe prawdopodobieństwo kolejnego nawrotu występuje w okresie roku od wystąpienia poprzedniej wznowy choroby.

Zaprezentowane powyżej podejście powoduje jednakże zaniżenie prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu, ponieważ nie uwzględnia chorych, u których nawrót wystąpił kilkakrotnie. Dla pominięcia tego efektu założono, że u pacjentów rok po nawrocie prawdopodobieństwo kolejnego nawrotu jest równe wartości z pierwszego roku (15%), u chorych dwa lata po nawrocie – z 2. roku itd.

Wykorzystując wartości zamieszczone w powyższej tabeli dla chorych o niskim ryzyku nawrotu, oszacowane rzeczywiste prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu w drugim roku wyznaczono jak poniżej.

$$\begin{aligned} \text{True probability}(\text{year2}) &= \text{Pr}(y1) * \text{Pr}(y1) + (1 - \text{Pr}(y1)) * \text{Pr}(y2) = 0.15 * 0.15 + 0.85 * 0.1 = 0.1075 \\ &= \mathbf{10.75\%} \end{aligned}$$

True probability(year2) jest przeliczonym prawdopodobieństwem wystąpienia nawrotu w drugim roku uwzględniającym fakt, że nawrót ten mógł nastąpić po raz pierwszy w 2. roku, jak również zarówno w pierwszym jak i drugim roku. $\text{Pr}(y1)$ oraz $\text{Pr}(y2)$ oznaczają odpowiednio prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego nawrotu w pierwszym i drugim roku obserwacji pacjenta. Wartości uzyskane po przeliczeniach zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 4).

Tabela 4.
Roczne prawdopodobieństwo nawrotu, progresji oraz zgonu z powodu nowotwory w podziale na grupy ryzyka

Rok	Prawdopodobieństwo nawrotu [%]			Prawdopodobieństwo progresji [%]			Prawdopodobieństwo zgonu z powodu nowotworu [%]		
	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko
1	15,00	26,00	39,00	0,00	0,40	8,00	0,00	0,40	1,00
2	10,75	16,38	21,92	0,00	0,80	5,00	0,00	0,00	3,00
3	6,71	10,62	14,42	0,00	0,60	3,00	0,00	0,30	1,00
4	8,31	8,37	9,39	0,00	0,80	1,00	0,00	0,30	2,00
5	7,78	7,49	7,24	0,00	1,00	2,00	0,00	0,00	2,00
6	7,81	7,14	6,67	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
7	7,74	7,00	6,49	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
8	7,76	6,94	6,47	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
9	7,76	6,92	6,49	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
10	7,76	6,91	6,51	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
11	7,76	6,90	6,53	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
12	7,76	6,90	6,53	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
13	7,76	6,90	6,54	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
14	7,76	6,90	6,54	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
15 plus	7,76	6,90	6,54	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00

3.2.2. Rak pęcherza moczowego lokalnie naciekający mięśniówkę

Wykorzystane w modelu prawdopodobieństwa nawrotu oraz progresji choroby u osób z rakiem pęcherza moczowego lokalnie naciekającym mięśniówkę wyznaczono w oparciu o badanie Stein 2001 [28] – kanadyjskie retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone w populacji 1054 osób poddanych radykalnej cystektomii w latach od 1971 do 1997. Charakterystyki początkowe pacjentów z badania (80% mężczyzn, średni wiek 66 lat) były porównywalne z charakterystykami początkowymi kohorty w modelu. Dostępne dane obejmowały 10-letni okres obserwacji. Dane źródłowe sugerują, że wspomniane prawdopodobieństwa są zależne od czasu. W modelu jednak konieczne okazało się wyznaczenie po jednej wartości dla odpowiednich prawdopodobieństw w celu uniezależnienia współczynnika od momentu wejścia do danego stanu. W tym celu wyznaczono średnią z 10-letniego okresu obserwacji dla pożądaných parametrów. W powyższy sposób oszacowano roczne prawdopodobieństwo progresji równe 7,65% oraz roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu nowotworu wynoszące 7,63%.

3.2.3. Przerzuty odległe

Współczynnik zgonów związany z chorobą nowotworową w stadium przerzutowym estymowano w oparciu o wyniki badania von der Maase [29]. W badaniu analizowano przeżycie chorych w stadium przerzutowym raka pęcherza moczowego w Danii. Okres obserwacji w badaniu wynosił 5 lat, więc poza tym okresem założono, że śmiertelność jest identyczna jak w latach 3-5. Analogicznie jak w przypadku lokalnie zaawansowanego raka, do oceny rocznego prawdopodobieństwa zgonu niezależnego od czasu wyznaczono średnią z pierwszych 10 lat (otrzymano wartość 53,7%).

3.3. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej Stożek-Tutro 2014 [30] podawanie preparatu Hexvix istotnie statystycznie redukuje prawdopodobieństwo nawrotu choroby (większa część tkanki nowotworowej ulega usunięciu, mniejsze prawdopodobieństwo pozostawienia szczątkowej tkanki nowotworowej). 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. Wyniki analizy klinicznej otrzymane dla 12-miesięcznego okresu obserwacji wykorzystano w podstawowym wariancie analizy CUA.

Tabela 5.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby

Okres obserwacji	RR [95% CI]	Źródło
Krótki okres obserwacji		
3-4 miesiące	0,74 [0,61; 0,91]	Metaanaliza
6 miesięcy	0,82 [0,68; 0,97]	Metaanaliza
9 miesięcy	0,79 [0,68; 0,92]	Metaanaliza
12 miesięcy	0,70 [0,55; 0,89]	Metaanaliza
Długi okres obserwacji		
2 lata (24 miesiące)	0,68 [0,50; 0,91]	Metaanaliza
3 lata (36-40 miesięcy)	0,76 [0,62; 0,94]	Metaanaliza
4 lata (48-53 miesiące)	0,82 [0,63; 1,06]	Metaanaliza

Analiza charakterystyki wyjściowej badań uwzględnionych dla populacji ogólnej wskazała, że najbardziej zbliżone pod względem charakterystyki wyjściowej do populacji docelowej są populacje uwzględnione w dwóch badaniach, tj. w badaniu Dragoescu 2011 oraz Geavlete 2010. W pracy Dragoescu 2011 analizowano ryzyko nawrotu. Wyniki analizy statystycznej autorów tej pracy 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. (RR=0,40 CI_{95%}[0,15; 1,08]). Wyniki tej pracy uwzględniono w wariancie analizy wrażliwości.

W przeprowadzonym modelu wykorzystano współczynniki RR w podziale na 3 grupy chorych o odmiennym ryzyku nawrotu choroby (niskie, średnie, wysokie). Współczynniki dla poszczególnych grup opublikowane zostały w pracy Burger 2013 [31], będącym opracowaniem wtórnym, do którego włączono 10 badań. Autor tego opracowania, podczas wykonywania analiz, kontaktował się jednak z autorami włączonych publikacji w celu możliwości uzupełnienia danych surowych. W związku z powyższym, wyniki cząstkowe zamieszczone w niniejszej pracy nie są dostępne w ramach innych opublikowanych materiałów dotyczących poszczególnych badań. Ze względu na szereg wątpliwości związanych z wiarygodnością analizy Burger 2013, jej wyniki uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości, natomiast w głównym wariancie analizy wykorzystano wyniki analizy klinicznej. Zarówno w wariancie głównym jak i wariancie analizy wrażliwości prezentowane współczynniki pochodzą z 12-miesięcznego okresu obserwacji (wyniki te uznano za najbardziej wiarygodne).

Tabela 6.
Wykorzystane w analizie współczynniki ryzyka względnego dla porównania PDD vs WLD w odniesieniu do nawrotów choroby

Grupa ryzyka	RR [95% CI]		
	Analiza podstawowa Źródło: analiza kliniczna	Analiza wrażliwości (Scenariusz 3) Źródło: Dragoescu 2011	Analiza wrażliwości (Scenariusz 4) Źródło: Burger 2013
Grupa niskiego ryzyka	0,70 [0,55; 0,89]	0,40 [0,15; 1,08]	0,752 [0,565; 1,000]
Grupa średniego ryzyka	0,70 [0,55; 0,89]	0,40 [0,15; 1,08]	0,836 [0,617; 1,132]
Grupa wysokiego ryzyka	0,70 [0,55; 0,89]	0,40 [0,15; 1,08]	0,561 [0,334; 0,944]

3.4. Rozkład kohorty względem ryzyka nawrotu

W analizie założono zróżnicowanie odsetka pacjentów należących do poszczególnych grup ryzyka (niskie – średnie – wysokie). Klasyfikacja chorych do poszczególnych grup jest jednak zależna od wykrywalności zmian nowotworowych, w której występują różnice dla analizowanych technologii. Jeżeli bowiem u chorego zidentyfikowana zostanie, w cystoskopii w świetle białym, pojedyncza zmiana TaG1/G2, wówczas pacjent zostanie zakwalifikowany do grupy niskiego ryzyka. Jednakże, gdyby u tego samego pacjenta zastosować preparat Hexvix mogłaby zostać wykryta dodatkowa zmiana chorobowa i zostałby on wówczas zakwalifikowany co najmniej do grupy średniego ryzyka.

W przypadku WLC założono, że 21,5% chorych trafi do grupy niskiego ryzyka, 65% do grupy średniego ryzyka, natomiast 13,5% - do grupy wysokiego ryzyka. Powyższy podział przyjęto za publikacją Skrzypczyk 2012 [32], w której opisano retrospektywne badanie 576 chorych, poddanych leczeniu z powodu pierwotnego raka pęcherza moczowego w latach 2003-2009 w Klinice Urologii CMKP oraz w roku 2009 w Dziale Urologii Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, Klinice

Urologii Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu i Oddziału Urologii Szpitala im. Dr. Biziela w Bydgoszczy.

W przypadku preparatu Hexvix założono, że niższy odsetek pacjentów zostanie zakwalifikowany do grupy niskiego ryzyka, nieco wyższy do grupy średniego ryzyka. Odsetek chorych przyporządkowanych do grupy wysokiego ryzyka pozostanie natomiast bez zmian. Odsetek chorych przyporządkowanych do poszczególnych grup w przypadku zastosowania preparatu Hexvix ustalono w oparciu o analizę danych z badania Burger 2013 [31].

Przyjęty w głównym wariacie analize początkowy rozkład kohorty dla ramienia z interwencją oraz z komparatorem zastawiono w poniższej tabeli (Tabela 7). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości rozpatrzono warianty, dla których początkowy rozkład kohorty jest w obu grupach identyczny jak w przypadku zastosowania preparatu Hexvix (scenariusz 5) lub w przypadku wykorzystania WLC (scenariusz 6).

Tabela 7.
Początkowy rozkład kohorty w modelu

Grupa ryzyka	Ramię z interwencją*	Ramię z komparatorem**
Niskie ryzyko	21,5%	20,35%
Średnie ryzyko	65,0%	66,15%
Wysokie ryzyko	13,5%	13,50%

* W scenariuszu analizy wrażliwości (scenariusz 5) przedstawiony rozkład przyjęto zarówno w ramieniu z interwencją jak i z komparatorem

** W scenariuszu analizy wrażliwości (scenariusz 6) przedstawiony rozkład przyjęto zarówno w ramieniu z interwencją jak i z komparatorem

W badaniu Skrzypczyk 2012 [32] definicja poszczególnych grup ryzyka nie była spójna z definicją przyjętą w badaniu Millan-Rodriguez 2000 [27], na podstawie którego wyznaczono prawdopodobieństwa nawrotu oraz progresji. Fakt ten mógł stać się przyczyną niepewności w wynikach. Aby przetestować wpływ tego parametru na ostateczne wyniki analizy wykorzystano wyniki badania Borkowska 2013 [33]. Zamieszczone w publikacji dane o pacjentach pozwoliły na przyporządkowanie ich do grup analogicznie jak w badaniu Millan-Rodriguez 2000 [27]. Praca obejmowała jednak tylko 91 chorych, więc wiarygodność danych nie była wysoka. Uzyskane odsetki pacjentów dla poszczególnych kategorii wykorzystano w analizie wrażliwości.

Tabela 8.
Początkowy rozkład kohorty w modelu – wariant analizy wrażliwości (scenariusz 7)

Grupa ryzyka	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	Ramię z interwencją	Ramię z komparatorem	Ramię z interwencją	Ramię z komparatorem
Niskie ryzyko	21,5%	20,35%	50,55%	47,84%
Średnie ryzyko	65,0%	66,15%	26,37%	29,08%
Wysokie ryzyko	13,5%	13,50%	23,08%	23,08%

3.5. Współczynniki śmiertelności w populacji ogólnej

W niniejszej analizie wykorzystano współczynniki śmiertelności w populacji ogólnej zaczerpnięte z Tablic trwania życia dla populacji polskiej na rok 2013. [34] Z uwagi na fakt, że w analizie wykorzystano również współczynniki śmiertelności związane z rakiem pęcherza moczowego, należy zwrócić uwagę na fakt, że prawdopodobieństwo zgonu zostało w nieznacznym stopniu przeszacowane – zgony spowodowane rakiem pęcherza moczowego są uwzględnione podwójnie, jednakże odsetek takich osób w populacji ogólnej jest nieznacznym, wobec czego przeszacowanie jest niewielkie. Aby podkreślić fakt, że 70% populacji pacjentów z rakiem pęcherza moczowego stanowią mężczyźni, powyższy odsetek zastosowano do wyznaczenia współczynnika śmiertelności w populacji ogólnej.

3.6. Parametry dotyczące trafności diagnostycznej interwencji

Dane skumulowane wskazują, iż zabiegi z wykorzystaniem PDD w porównaniu z zabiegami WLD cechują się wyższą czułością w odniesieniu do wykrywania zmian nowotworowych, w tym również zmian CIS. W analizie dotyczącej odsetka pacjentów średnia czułość wykrywania zmian nowotworowych ogółem, ważona liczebnością próby, wynosiła 88% dla PDD oraz 67% dla WLD.

Tabela 9.
Średnie ważone wyniki czułości dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT

Rodzaj zmian nowotworowych	Liczba badań	Czułość	
		PDD	WLD
Zmiany ogółem	12	88%	67%

Odczacowana na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej średnia wartość predykcyjna dodatnia wynosi 87% w przypadku PDD oraz 72% w przypadku WLD.

Tabela 10.
Średnie ważone wyniki PPV dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT

Rodzaj zmian nowotworowych	Liczba badań (PDD/WLD)	PPV	
		PDD	WLD
Zmiany ogółem	7/5	87%	72%

Na podstawie opinii eksperta, wartość predykcyjna dodatnia, zarówno dla światła białego, jak i niebieskiego waha się w okolicy 95%. W celu przetestowania tak przyjętej wartości parametr ten uwzględniono w jednym z wariantów analizy wrażliwości.

W tabeli poniżej zestawiono wartości uwzględnione w ramach analizy.

Tabela 11.
PPV dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – wartości uwzględnione w analizie

Rodzaj zmian nowotworowych	PPV	
	PDD	WLD
Analiza podstawowa	87%	72%
Analiza wrażliwości (scenariusz 8)	95%	95%

3.7. Dodatkowe założenia modelu

Założono, że w przypadku, gdy pacjent otrzyma fałszywie negatywną diagnozę, ryzyko progresji choroby wzrasta w stosunku do chorych z diagnozą pozytywną, których poddano właściwemu leczeniu. Ryzyko względne progresji w tym przypadku przyjęto na poziomie 2,56. Wartość tą oszacowano w oparciu o analizę zwiększonej liczby progresji u chorych otrzymujących wyłącznie TURBT, w porównaniu do pacjentów otrzymujących TURBT + BCG w badaniu Millan-Rodriquez 2000 [27] Analogiczną wartość przyjęto również w innych publikowanych analizach ekonomicznych. [25, 35]

Uwzględnione w modelu prawdopodobieństwo przejścia z grupy umiarkowanego ryzyka do grupy wysokiego ryzyka po nawrocie przyjęto na podstawie opinii eksperta.

Założono, że u części pacjenów, u których wystąpiła progresja, wystąpi stadium z przerzutami odległymi raka pęcherza moczowego. Odsetek ten oszacowano na podstawie opinii eksperta i danych literaturowych. [36]

Tabela 12.
Dodatkowe założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Względne ryzyko progresji u nieleczonych chorych vs u leczonych chorych	2,56	Millan-Rodriquez 2000 [27]
Prawdopodobieństwo przejścia z grupy umiarkowanego ryzyka do grupy wysokiego ryzyka po nawrocie	0,335	Opinia eksperta
Odsetek chorych po progresji, u których wystąpiło stadium przerzutów odległych	0,25	Założenie na podstawie wytycznych

3.8. Użyteczności

W celu wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia zaimplementowanych w niniejszym modelu prowadzono systematyczne przeszukanie bazy informacji medycznych Medline (przez Pubmed). Wyszukiwano badania oceniające jakość życia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego. W wyniku

przeszukania nie odnaleziono badań spełniających założone kryteria włączenia i wykluczenia (szczegółowy opis zamieszczono w aneksie – rozdz. 14.1.1).

W wyniku przeszukania bazy CEAR (*Cost-Effectiveness Analysis Registry*) odnaleziono analizę kosztów-użyteczności Kulkarni 2009 [37] oraz – na podstawie przeszukania referencji – analizę decyzyjną Kulkarni 2007 [22]. W obu publikacjach rozważano problem jakości życia chorych na raka pęcherza moczowego i w obu dane pochodziły z tych samych źródeł, wobec czego pierwszą z publikacji odrzucono z dalszej analizy. Ze względu na fakt braku danych bezpośrednio opisujących stan zdrowia w analizowanej jednostce chorobowej w odnalezionej analizie, w celu uzupełnienia danych, dokonano szeregu założeń, które następnie bezpośrednio przełożyły się na założenia poczynione w niniejszym modelu.

W publikacji Kulkarni 2007 [22] opisano analizę decyzyjną opartą na przeprowadzonym modelu Markowa. Porównano dwa schematy leczenia raka pęcherza moczowego w stadium T1G3: natychmiastową cystektomię z odtworzeniem pęcherza moczowego oraz leczenie konserwatywne polegające na dopęcherzowym podaniu szczepionki BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) i ewentualnej późniejszej cystektomii w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub progresji choroby. Wartości użyteczności dla przerzutów nowotworowych ustalono w oparciu o dane dla raka piersi, przy czym wyróżniono przerzuty odpowiadające na leczenie – użyteczność: 0,62 oraz nieodpowiadające na leczenie – użyteczność 0,3. W niniejszej analizie konieczne było przyjęcie jednej wartości, wobec czego wyznaczono średnią ważoną użyteczność dla stanu z przerzutami, wykorzystując prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie na poziomie 0,425.

Użyteczność stanu po cystektomii w opracowaniu Kulkarni 2007 [22] przyjęto na poziomie 0,8. W niniejszym modelu uwzględniono jednak tę wartość w postaci spadku użyteczności. W celu wyznaczenia pożądanej wartości wzięto pod uwagę użyteczność stanu z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego po cystektomii (0,97), na której to podstawie oszacowano wspomniany spadek użyteczności stanu zdrowia związanego z wykonywanym zabiegiem jako różnicę wspomnianych wartości: $0,97 - 0,8 = 0,17$. Ze względu na niepewność oszacowania niniejszego parametru w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartość graniczną spadku użyteczności równą 0,2 (scenariusz 9).

Spadek użyteczności w przypadku podania BCG w modelu Kulkarni 2007 [22] ustalono w oparciu o ambulatoryjne, umiarkowane inwazyjne procedury takie jak cewnikowanie serca.

Z uwagi na brak stosownych danych bazową wartość dla populacji z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego przyjęto równą wartości indeksu EQ-5D dla osoby po 65. roku życia wyznaczonej dla populacji polskiej. [38]

Szczegółowe zestawienie wartości przyjętych w poszczególnych stanach modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu

Stan zdrowia	Użyteczność	Spadek użyteczności	Źródło
Użyteczność bazowa (nieinwazyjny rak pęcherza moczowego)	0,798	-	EQ-5D indeks dla populacji Polski [38]
Przerzuty nowotworowe	0,436	-	Kulkarni 2007 [22]
Cystektomia	-	0,17 (0,2)*	Kulkarni 2007 [22]
TURBT w świetle białym	-	0,1	Kulkarni 2007 [22]
TURBT w świetle niebieskim	-	0,1	Kulkarni 2007 [22]
BCG	-	0,02	Kulkarni 2007 [22]

* W nawiasie podano wartość przyjętą w analizie wrażliwości (scenariusz 9)

Założono, że spadki użyteczności związane z wykonywanymi zabiegami występują w pojedynczym cyklu modelu. Ze względu na fakt, że w analizie Kulkarni 2007 [22] długość cyklu wynosi 6 miesięcy, natomiast w niniejszym modelu wartość ta wynosi 3 miesiące, spadki użyteczności dostosowano przez pomnożenie przez 2.

3.9. Zużycie zasobów w okresie obserwacji

Założono, że pacjenci z wynikiem negatywnym (zarówno prawdziwym jak i fałszywym) ponoszą jedynie koszty cystoskopii i w ciągu kolejnej wizyty zostają wypisani.

Postępowanie z pacjentami z wynikiem pozytywnym (nawrót) jest uzależnione od grupy ryzyka do jakiej zostali sklasyfikowani:

- pacjenci z grupy niskiego ryzyka ponoszą koszty TURBT oraz pewien odsetek otrzymuje mitomycynę, pacjenci Ci przechodzą do grupy średniego ryzyka,
- pacjenci z grupy średniego ryzyka ponoszą koszty TURBT oraz pewien odsetek otrzymuje mitomycynę. Pacjenci Ci podlegają mogą kolejnej ocenie w grupie wysokiego ryzyka,
- pacjenci z grupy wysokiego ryzyka ponoszą koszty TURBT oraz pewien odsetek otrzymuje terapię BCG.

Założono, że u pacjentów, u których nastąpiła progresja do stanu naciekającego mięśniówkę wykonywany jest TURBT oraz tomografia komputerowa. Ponadto u chorych z rakiem lokalnie naciekającym mięśniówkę wykonywana jest cystektomia, natomiast u pacjentów z przerzutami odległymi stosowane jest leczenie paliatywne.

Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi Europejskiego Stowarzyszenia Urologów, oraz zostało skonsultowane z ekspertami w Polsce.

3.10. Koszty

3.10.1. Koszt preparatu Hexvix

Wykorzystany w analizie koszt preparatu Hexvix otrzymano od Podmiotu Odpowiedzialnego (Tabela 14).

Tabela 14.
Koszt preparatu Hexvix

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Hexvix	Hexylis aminolewulinatis hydrochloridum	8 mmol/l (1 zest. + fiol.rozp.)	██████████	██████████	██████████

3.10.2. Koszt procedur medycznych

Koszty uwzględnianych w ramach analizy procedur medycznych przyjęto na podstawie danych zawartych w zarządzeniu nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 roku [39].

Koszt zabiegu TURBT w świetle białym wyznaczono na podstawie wyceny punktowej grupy JGP: L26 – średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym, natomiast koszt cystektomii na podstawie wyceny grupy JGP: L22 – duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.
Koszty procedur medycznych

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt punktu	Koszt procedury
L26	5.51.01.0011026	Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym	52	52 zł	2 704 zł
L22	5.51.01.0011022	Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka	304	52 zł	15 808 zł

Koszty wykonania cystoskopii w świetle białym oraz tomografii komputerowej oszacowano na podstawie danych zawartych w zarządzeniu nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. [40]

Koszt wykonania cystoskopii przezcewkowej przyjęto (w analizie podstawowej) na podstawie wyceny punktowej grupy zabiegowej Z105. Szczegóły zawarto w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Koszt wykonania cystoskopii przezcewkowej

Kod grupy	Kod procedury	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wycena punktu	Koszt procedury
Z105	57.32	5.31.00.000010 5	Cystoskopia przezcewkowa	20	8,59 zł*	171,80 zł

*średnia ważona wartość punktu z umów (świadczenie specjalistyczne w zakresie urologii) jakie zawarł NFZ ze świadczeniodawcami na 2014 rok

Cystoskopia przezcewkowa może zostać wykonana również w warunkach szpitalnych. Koszt wykonania procedury uzyskano na podstawie wyceny punktowej grupy JGP: L104 – inne procedury w zakresie układu moczowo-płciowego (Tabela 17). [41] Koszt wykonania cystoskopii przezcewkowej w warunkach szpitalnych wykorzystano w analizie wrażliwości (scenariusz 14).

Tabela 17.
Koszt wykonania cystoskopii przezcewkowej w warunkach szpitalnych – analiza wrażliwości (scenariusz 14)

Kod grupy JGP	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wycena punktu	Koszt procedury
L104	5.51.01.0011104	Inne procedury w zakresie układu moczow-płciowego	7	52 zł	364 zł

Koszt wykonania tomografii komputerowej przyjęto na podstawie średniej arytmetycznej wycen punktowych trzech procedur, natomiast koszt punktu NFZ przyjęto na podstawie średniej ważonej wielkością kontraktów (zawartych na rok 2014 pomiędzy NFZ a świadczeniodawcami) ceny za punkt NFZ produktu kontraktowanego: badania tomografii komputerowej (TK). Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Koszt wykonania tomografii komputerowej

Zakres	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa świadczenia
Tomografia komputerowa	5.03.00.0000070	badanie innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego	30
	5.03.00.0000095	badanie innej okolicy anatomicznej ze środkiem kontrastowym	40
	5.03.00.0000071	innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym	45
		Średnia wartość punktowa	38,3
		Średnia wycena punktu	8,59 zł*
		Koszt wykonania procedury	329,00 zł

*średnia ważona wartość punktu z umów (świadczenie specjalistyczne w zakresie urologii) jakie zawarł NFZ ze świadczeniodawcami na 2014 rok

Koszty różniące zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym

Koszty różniące zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym zostały oszacowane na podstawie wyników ankiet przeprowadzonych w 2013 roku z lekarzami specjalistami z zakresu urologii. Szczegółowy sposób oszacowania kosztów różniących został zawarty w *Analizie kosztowej – Rachunek kosztów procedury cystoskopii oraz przecewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) w świetle niebieskim*. [42]

Z uwagi na fakt, iż dane kosztowe zgromadzone zostały w 2013 roku, dokonano aktualizacji kosztów przy pomocy wskaźnika CPI obowiązującego w 2013 roku. [43] Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Koszt różniący zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym

Wyszczególnienie	Koszt różniący oszacowany na podstawie ankiet	Wskaźnik CPI 2013	Koszt różniący
Amortyzacja sprzętu medycznego	51,15 zł	100,9	51,61 zł
Pozostałe materiały medyczne	18,32 zł		18,48 zł

Z uwagi na brak możliwości precyzyjnego oszacowania kosztów dodatkowych pracy personelu medycznego przy wykonywaniu procedury w świetle niebieskim (w porównaniu do procedury w świetle białym) nie uwzględniono tego parametru w niniejszej analizie. Należy jednak zaznaczyć, iż w analizie wrażliwości testowano wpływ trzykrotnego wzrostu kosztów różniących na wyniki analizy (scenariusz 15).

3.10.3. Koszt szczepionki BCG

Szczepionka dopęcherzowa BCG jest obecnie refundowana ze środków publicznych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Koszt procedury wlewu do pęcherza moczowego szczepionki BCG (wraz z kosztem leku) uzyskano na podstawie danych zawartych w zarządzeniu nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r. Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
Koszt wlewu dopęcherzowej szczepionki BCG ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ)

Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy AOS	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt procedury
Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG	5.31.00.0000107	Z107	38	8,59 zł	326,51 zł

3.10.4. Pozostałe leki

Koszt ponoszony przez NFZ związany z refundacją leków ustalono w oparciu o dane zawarte w części C (leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. [44]

Wyznaczono średni koszt dawki refundowanych preparatów, ważony wielkością sprzedaży jednostek (mg) w okresie od stycznia do lipca 2014 roku. [45]

Neoadiuwantowa chemioterapia przed cystektomią

Schematy chemioterapii wykorzystywane w neoadiuwantowym leczeniu przed cystektomią oraz w leczeniu paliatywnym zaczerpnięto z publikacji pod redakcją M. Krzakowskiego „Onkologia kliniczna”. [46] Schematy chemioterapii dla których zostały oszacowane koszty w niniejszej analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.
Schematy chemioterapii wykorzystane w analizie

Substancja czynna	Dawka	Schemat podania	Rytm
M-VAC			
metotreksat	30 mg/m ²	1., 15., 22. dzień	28 dni
doksorubicyna (bez doksorubicyny liposomalnej)	30 mg/m ²	2. dzień	
cisplatyną	70 mg/m ²	2. dzień	
winblastyna	3 mg/m ²	2., 15., 22. dzień	
GP			
paklitaksel	200 mg/m ²	1. dzień	28 dni
gemcytabina	1000 mg/m ²	1., 8., 15. dzień	
GC			
cisplatyna	75 mg/m ²	1. dzień	28 dni
gemcytabina	1000 mg/m ²	1., 8., 15. dzień	

Dane dotyczące średniej masy ciała i wzrostu dorosłych określono na podstawie danych GUS dotyczących populacji Polski „Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku”. [47] Średni wzrost publikowany jest bezpośrednio, natomiast średnią masę ciała wyznaczono na podstawie danych dotyczących średniego wzrostu oraz rozkładu populacji w podziale na poszczególne zakresy BMI. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce

Wiek	Średnia masa ciała [kg]	Średni wzrost [cm]
18–19	63,60 ^a	172
20–29	68,96	172
30–39	73,28	172
40–49	75,05	170
50–59	75,13	168
60–69	75,85	167
70–79	73,17	165
ponad 80	68,50	162

a) wartość przyjęta na podstawie średniej masy ciała osób w wieku 17–19

W celu oszacowania powierzchni ciała skorzystano ze wzoru Haycocka [48]:

$$S = 0,024265 \cdot L^{0,3964} \cdot M^{0,5378},$$

gdzie:

S – powierzchnia ciała osób w danym roku życia,

L – średni wzrost osób w danym roku życia,

M – średnia masa ciała osób w danym roku życia.

Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Wartość średnią uzyskano przy uwzględnieniu liczby osób w poszczególnych grupach wiekowych (uzyskanej z rocznika demograficznego z 2013 roku [49]).

Tabela 23.
Średnia powierzchnia ciała dorosłych w Polsce

Wiek	Powierzchnia ciała [m ²]	Liczba osób
18–19	1,74	948 508
20–29	1,82	5 854 195
30–39	1,88	6 123 509
40–49	1,90	4 838 436
50–59	1,89	5 656 651
60–69	1,89	4 171 206
70–79	1,85	2 430 712
ponad 80	1,77	1 443 314
Średnia	1,86	

W jednym ze scenariuszy (scenariusz 16) analizy wrażliwości uwzględniono w obliczeniach średnią powierzchnię ciała pacjentów przyjętą na podstawie danych z publikacji Sparreboom 2003 [50] – 1,73 m².

Koszt podania dawki leku przyjęto na podstawie wyceny punktowej procedury: hospitalizacja onkologiczna w trybie jednodniowym, która została wyceniona przez NFZ na 9 punktów (kod świadczenia: 5.08.05.0000010), natomiast koszt punktu przyjęto na poziomie 52 zł [51]). Przyjęto, iż w ramach jednej procedury hospitalizacji onkologicznej w trybie jednodniowym pacjentowi zostają podane wszystkie substancje czynnej przewidziane w ramach wykonywanego schematu leczenia. Koszty całkowite poszczególnych schematów chemioterapii zostały zawarte w tabelach poniżej (Tabela 24, Tabela 25, Tabela 26).

Tabela 24.
Koszt całkowity schematu M-VAC

Schemat M-VAC	Dawka (mg/m ²)	Koszt za 1 mg	Koszt dawki substancji czynnej	Liczba podań w cyklu leczenia	Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)	Koszt podania leków	Koszt całkowity schematu chemioterapii
metotreksat	30	0,08 zł	4,27 zł	3	12,81 zł	1 872,00 zł	2 099,36 zł
doksorubicyna	30	0,76 zł	42,68 zł	1	42,68 zł		
cisplatyna	70	0,74 zł	95,93 zł	1	95,93 zł		
winblastyna	3	4,54 zł	25,31 zł	3	75,93 zł		

Tabela 25.
Koszt całkowity schematu GP

Schemat GP	Dawka (mg)	Koszt za mg	Koszt substancji czynnej	Liczba podań w cyklu leczenia	Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)	Koszt podania leków	Koszt całkowity schematu chemioterapii
paklitaksel	200	1,27 zł	473,79 zł	1	473,79 zł	1 404,00 zł	2 343,28 zł
gemcytabina	1000	0,08 zł	155,16 zł	3	465,49 zł		

Tabela 26.
Koszt całkowity schematu GC

Schemat GC	Dawka (mg)	Koszt za mg	Koszt substancji czynnej	Liczba podań w cyklu leczenia	Koszt sub. czynnej (na cykl leczenia)	Koszt podania leków	Koszt całkowity schematu chemioterapii
cisplatyna	75	0,74 zł	102,79 zł	1	102,79 zł	1 404,00 zł	1 972,28 zł
gemcytabina	1000	0,02 zł	155,16 zł	3	465,49 zł		

W analizie podstawowej przyjęto, iż koszt neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią stanowić będzie średni koszt stosowania schematu GC (3 cykle) oraz schematu M-VAC (3 cykle). W pierwszym

wariancie analizy wrażliwości przyjęto koszt 3 cykli schematu GC, natomiast w drugim wariancie koszt 3 cykli schematu GP. Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.
Koszt całkowity neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią

Wariant analizy	Schemat stosowania	Koszt całkowity
Analiza podstawowa	średni koszt schematu GC (3 cykle), schemat M-VAC (3 cykle)	6 107,45 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 17)	koszt schematu GC (3 cykle)	5 916,83 zł
Analiza wrażliwości (scenariusz 18)	koszt schematu GP (3 cykle)	7 029,84 zł

Mitomycyna

Koszt dawki mitomycyny (40 mg) został przedstawiony w tabelach poniżej (Tabela 28, Tabela 29).

Tabela 28.
Preparaty zawierające mitomycynę uwzględnione w analizie

Preparat	Dawka	EAN	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności
Mitomycin C Kyowa	10 mg	5909990098118	65,21 zł	63,28 zł	bezpłatnie
Mitomycin C Kyowa	20 mg	5909990098217	126,56 zł	126,56 zł	bezpłatnie

Tabela 29.
Średnia cena za dawkę mitomycyny ważoną wielkością sprzedaży (za okres 01-07.2014)

Preparat	Dawka	EAN	Sprzedaż mg w okresie 01-07.2014	Średnia ważona cena za mg	Średnia ważona cena za dawkę (40 mg)
Mitomycin C Kyowa	10 mg	5909990098118	12 441,85	6,33 zł	253,12 zł
Mitomycin C Kyowa	20 mg	5909990098217	31 430,08		

Leczenie paliatywne

W analizie podstawowej przyjęto, iż koszt leczenia paliatywnego wyznaczony będzie na podstawie kosztu trzech cykli schematu GC, natomiast w analizie wrażliwości przyjęto koszt trzech cykli schematu M-VAC. Szczegóły zostały zawarte w tabeli poniżej (Tabela 30). [46]

Tabela 30.
Koszt całkowity leczenia paliatywnego

Wariant analizy	Schemat stosowania	Koszt całkowity
Analiza podstawowa	koszt schematu GC (3 cykle)	5 916,83 zł

Wariant analizy	Schemat stosowania	Koszt całkowity
Analiza wrażliwości (scenariusz 19)	koszt schematu M-VAC (3 cykle)	6 298,07 zł

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

W niniejszym rozdziale przedstawiono sposób działania modelu „Hexvix + blue light cost-effectiveness model in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) – Poland” zaimplementowanego przez firmę Pharmerit International na zlecenie firmy Ipsen Pharma. Poniższy opis został opracowany na podstawie opisu modelu „Cost-effectiveness model Hexvix and Blue Light Cystoscopy” sporządzonego przez firmę Pharmerit International.

4.1. Założenia modelu

- Różnice w efektywności związane z działaniem preparatu Hexvix szacowano porównując dwa ramiona modelu:
 - ramię z interwencją: Hexvix jest stosowany w początkowym¹ zabiegu TURBT (jako dodatek do cystoskopii w świetle białym), w każdym następnym zabiegu TURBT wykorzystywane jest wyłącznie światło białe.
 - ramię z komparatorem: zarówno w początkowym zabiegu TURBT, jak i każdym kolejnym wykorzystywane jest wyłącznie światło białe,
- model podzielono na dwie części:
 - drzewo decyzyjne pozwalające na krótkoterminowe modelowanie rezultatów wykonanych procedur diagnostycznych u pacjentów,
 - model Markowa, który wykorzystano do szacowania długoterminowych efektów ekstrapolując dostępne wyniki badań oraz założenia podparte opinią eksperta, związane z rozwojem choroby,
- wyniki pierwszej części modelu (drzewa decyzyjnego) posłużyły do ustalenia początkowego rozkładu kohorty w modelu Markowa,
- długość cyklu w modelu Markowa przyjęto równą 3 miesiące,
- przyjęto dożywni horyzont czasowy analizy,
- początkowy wiek kohorty pacjentów ustalono na 67 lat (zgodnie z danymi literaturowymi).

4.2. Struktura modelu

4.2.1. Drzewo decyzyjne

Do modelu włączono kohortę 1000 pacjentów wykazujących objawy raka pęcherza moczowego (objawy mikroskopowe, krwiomocz lub objawy ze strony dolnych dróg moczowych). Pewien odsetek

¹ W rzeczywistości może nie być to początkowy TURBT dla pacjenta ogółem, natomiast jest to początkowy TURBT dla pacjenta od momentu włączenia do modelu

pierwotnej populacji został zakwalifikowany jako chorzy z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (*NMIBC, non-muscle-invasive bladder cancer*). Rak pęcherza moczowego naciekający mięśniówkę (*MIBC, muscle-invasive bladder cancer*) nie był rozważany w niniejszej analizie jako jeden ze stanów początkowych, jednakże możliwa była progresja choroby do tego stanu w późniejszych cyklach modelu.

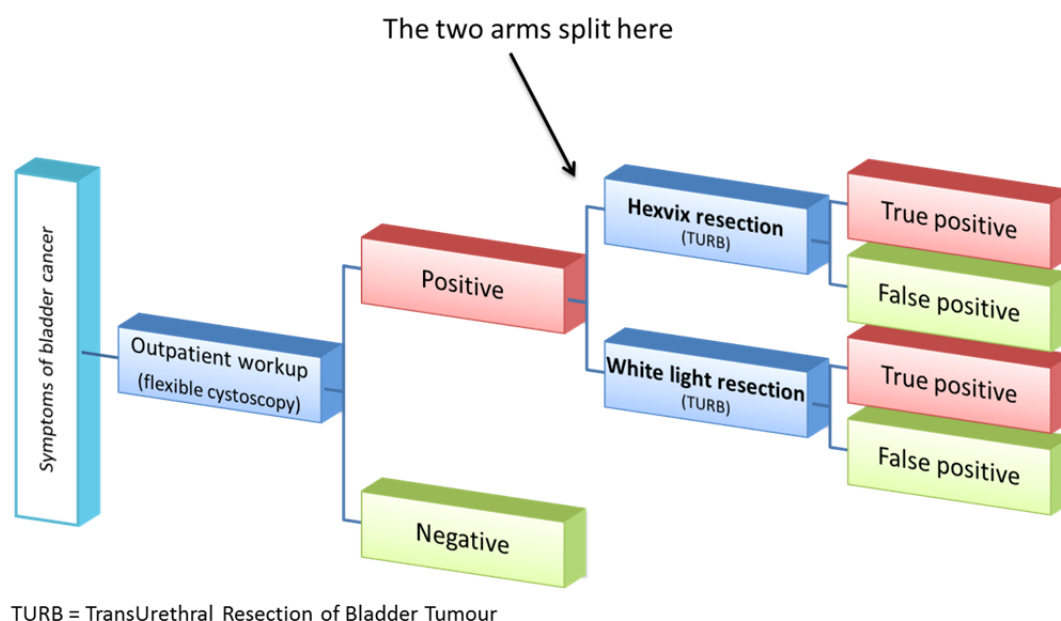
Wstępna diagnostyka modelowana była za pomocą drzewa decyzyjnego (zaprezentowanego na poniższym rysunku - Rysunek 1). Pacjenci rozpoczynali modelowanie z symptomami raka pęcherza moczowego i następnie przechodzili zabieg cystoskopii w świetle białym z zastosowaniem cystoskopu giętkiego (w warunkach ambulatoryjnych). Następnie podlegali kwalifikacji do jednej z czterech kategorii:

- pozytywny,
- fałszywie pozytywny,
- negatywny,
- fałszywie negatywny.

Założono, że wszyscy pacjenci z wynikiem pozytywnym lub fałszywie pozytywnym w początkowym badaniu przechodzą TURBT albo z wykorzystaniem preparatu Hexvix (ramię interwencji) lub też wyłącznie przy użyciu światła białego (ramię komparatora). Wyłącznie Ci pacjenci zostali włączeni do dalszego etapu modelu, natomiast osoby z wynikiem negatywnym we wstępnym badaniu (prawdziwym lub fałszywym) nie kwalifikowali się do podania preparatu Hexvix i nie zostali włączeni do analizowanej populacji.

Wszyscy pacjenci włączeni do analizy na podstawie diagnostyki wstępnej zostali podzieleni na osoby z wynikiem prawdziwie pozytywnym (*NMIBC*) oraz fałszywie pozytywnym (*Cancer free*).

Rysunek 1.
Model diagnostyki wstępnej (drzewo decyzyjne)



Należy pamiętać, że proces diagnostyczny od początku do końca może trwać tygodnie a nawet miesiące. Parametr czasu nie został jednak uwzględniony w modelu drzewa decyzyjnego – ten etap modelu służył jedynie do przyporządkowania pacjentów do poszczególnych ścieżek diagnostycznych.

Każdy z możliwych rezultatów drzewa decyzyjnego został powiązany ze stanem zdrowia w modelu Markowa, co pozwala ustalić początkowy rozkład kohorty w kolejnej fazie analizy.

Postępowanie podczas diagnozy

Fałszywie pozytywni pacjenci generują koszty związane ze wstępną cystoskopią oraz zabiegiem TURBT (z pewnym odsetkiem osób otrzymujących mitomycynę). Założono, że fałszywie pozytywny status zostaje stwierdzony podczas biopsji po zabiegu przezcewkowej elektroresekcji. Ci pacjenci zostają wyłączeni z dalszej obserwacji i trafiają do stanu 'Cancer free' w modelu Markowa.

Pacjenci z potwierdzonym wynikiem prawdziwie pozytywnym generują koszty związane ze wstępną cystoskopią oraz zabiegiem TURBT (z pewnym odsetkiem osób otrzymujących mitomycynę).

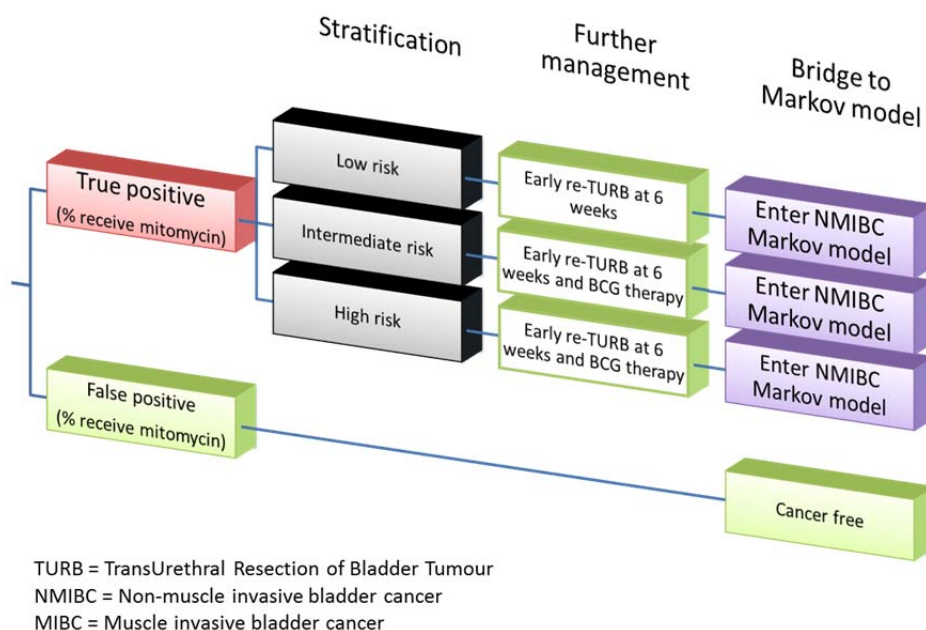
Opierając się na wynikach TURBT pacjenci ci klasyfikowani byli do jednej z trzech grup ryzyka – definiowanych przez zaawansowanie nowotworu obecnego w pęcherzu moczowym. Definicje poszczególnych grup ryzyka ustalono w oparciu o badania kliniczne – definicje te były zbliżone (ale nieidentyczne) do rekomendacji zawartych w wytycznych Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego (EAU, *European Association of Urology*).

Tabela 31.
Klasyfikacja grup ryzyka

Grupa ryzyka	Opis
Niskie ryzyko	Pierwotna, pojedyncza zmiana Ta, stopień G1 (niski), < 3cm, brak CIS
Średnie ryzyko	Grupa pomiędzy grupą niskiego a wysokiego ryzyka
Wysokie ryzyko	Którekolwiek z poniższych: stopień T1, stopień G3, CIS, wielokrotne, nawracające duże guzy (>3 cm) w stopniu Ta G1 i G2

Zgodnie z założeniami modelu, pacjenci poddawani są drugiemu zabiegowi TURBT po 6 tygodniach, natomiast część pacjentów średniego i wysokiego ryzyka poddawana jest dodatkowo terapii BCG (składającej się z etapu wstępnego polegającego na 6 cotygodniowych wstrzyknięciach, po których następują serie iniekcji – co tydzień przez 3 tygodnie – w 3, 6, 12, 18, 24 i 30 miesiącu).

Rysunek 2.
Postępowanie podczas diagnozy



W dalszym etapie modelu podział na grupy ryzyka wykorzystany został w celu ustalenia prawdopodobieństwa nawrotu oraz progresji, jak również zdeteminowania częstości wizyt w okresie obserwacji oraz sposobu postępowania po zabiegu TURBT.

4.2.2. Model Markowa

W kolejnym etapie modelowania skonstruowano kohortowy model Markowa, który obejmuje prognozy stanu pacjentów następujące po okresie diagnostycznym. Do modelu włączeni zostali wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono TURBT z wynikiem pozytywnym oraz fałszywie pozytywnym. Struktura modelu odzwierciedla aktualne wytyczne w postępowaniu z pacjentami z NMIBC. Parametry wejściowe modelu dostosowano do praktyki klinicznej w Polsce określonej na podstawie opinii eksperta oraz dostępnych publikacji i badań klinicznych. W celu uwzględnienia całkowitych różnic w kosztach i efektach przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy. Wiek początkowy kohorty pacjentów – zgodnie z literaturą – ustalono na 67 lat (patrz. rozdz. 3.1). Przyjęto 3-miesięczną długość cyklu w modelu, ze względu na fakt, iż okres ten najlepiej odzwierciedla częstotliwość wizyt kontrolnych u pacjentów z rakiem pęcherza we wszystkich grupach ryzyka.

4.2.2.1. Stany zdrowia

Łączna liczba stanów w modelu Markowa wynosi 21, co ma na celu odzwierciedlanie statusu każdego włączonego pacjenta w dowolnym momencie przebiegu choroby (Tabela 32). Stany zdrowia określone są zarówno przez grupy ryzyka, jak i wynik testów diagnostycznych oraz testów w okresie obserwacji. Możliwe stany to: **brak guza** (*no tumour*, wynik negatywny), **wynik fałszywie pozytywny** (*false positive*), **nawrót** (*recurrence*, wynik pozytywny), **wynik fałszywie negatywny** (*false negative*, wynik fałszywie negatywny w okresie obserwacji). Należy zwrócić uwagę na fakt, że dla pacjentów z grupy niskiego ryzyka nie zdefiniowano stanów związanych z nawrotem choroby. Ma to związek z faktem, że pacjenci Ci, po wystąpieniu nawrotu, automatycznie trafiają do grupy średniego ryzyka.

Tabela 32.
Stany uwzględnione w modelu Markowa

Stany modelu Markowa			
Przed nawrotem	Niskie ryzyko	Brak guza	1
		Fałszywie pozytywny	2
		Fałszywie negatywny	3
	Średnie ryzyko	Brak guza	4
		Fałszywie pozytywny	5
		Fałszywie negatywny	6
	Wysokie ryzyko	Brak guza	7
		Fałszywie pozytywny	8
		Fałszywie negatywny	9
Po nawrocie	Średnie ryzyko	Brak guza	10
		Fałszywie pozytywny	11
		Nawrót	12
		Fałszywie negatywny	13

Stany modelu Markowa		
Wysokie ryzyko		Brak guza
		Falszywie pozytywny
		Nawrót
		Falszywie negatywny
Rak naciekający mięśniówkę		Rak lokalnie naciekający mięśniówkę
		Przerzuty odległe
		Brak nowotworu
		Zgon

Stany były zróżnicowane w zależności od faktu, czy dany pacjent był przed czy po nawrocie choroby. Nie ma dowodów sugerujących, że korzyść wynikająca z użycia preparatu Hexvix po resekcji guza, utrzymuje się po kolejnej resekcji z użyciem światła białego. Wobec powyższego korzyści wynikające z zastosowania preparatu Hexvix w modelu uwzględniono wyłącznie do momentu pierwszego nawrotu choroby². Ryzyko kolejnego nawrotu przyjęto na identycznym poziomie jak w przypadku pacjentów pierwotnie poddanych zabiegowi w świetle białym.

W modelu uwzględniono dwa stany reprezentujące raka pęcherza moczowego naciekającego mięśniówkę (MIBC): **rak lokalnie naciekający mięśniówkę** (*Locally muscle invasive, LMI*) oraz **rak przerzutowy** (*Metastases*). Uwzględniono również stan **wolny od nowotworu** (*Cancer free*) wynikający z fałszywie pozytywnego wyniku podczas początkowej diagnostyki. Stanem absorbującym w modelu był **zgon** (*Dead*). Przyczyną zgonu mógł być nowotwór, leczenie, stosowane zbiegi lub inne.

Poszczególne stany modelu Markowa powiązano z rezultatami drzewa decyzyjnego, w celu ustalenia rozkładu początkowego kohorty wg poniższego schematu.

Rysunek 3. Schemat powiązań pomiędzy drzewem decyzyjnym (początkowa diagnostyka) a modelem Markowa



4.2.2.2. Okres obserwacji – wizyty kontrolne

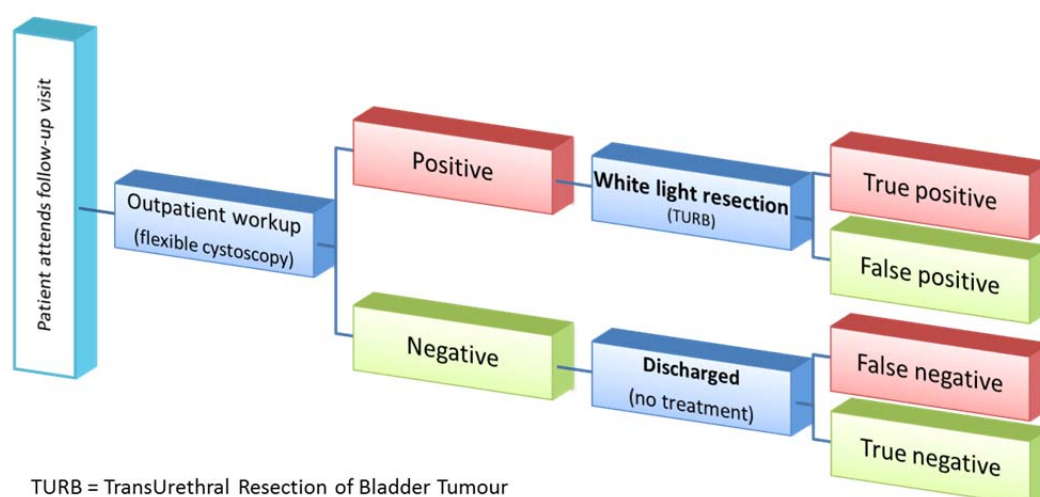
Częstotliwość wizyt kontrolnych u pacjentów jest zależna od grupy ryzyka. Na podstawie wytycznych Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego ustalono następujące parametry:

² Pierwszy nawrót od momentu włączenia chorego do modelu. U chorych z re-TURBT może to nie być pierwszy nawrót choroby ogółem.

- w grupie niskiego ryzyka wizyty kontrolne odbywają się w trzecim i dziewiątym miesiącu, a następnie z częstotliwością raz do roku,
- w grupie średniego ryzyka wizyty kontrolne odbywają się w trzecim i dziewiątym miesiącu, a następnie z częstotliwością dwa razy do roku,
- w grupie wysokiego ryzyka pierwsza wizyta kontrolna odbywa się w trzecim miesiącu, następne wizyty kontrolne następują co trzy miesiące.

Dla chorych z NMIBC wizyty kontrolne w okresie obserwacji są zbliżone do procedury diagnostycznej w początkowym etapie modelu. Pacjenci są poddawani cystoskopii, a w przypadku wyniku pozytywnego następnie przechodzą zabieg TURBT. W modelu założono, że preparat Hexvix jest stosowany wyłącznie w początkowym TURBT³ wobec czego zabiegi TURBT w okresie obserwacji są przeprowadzane wyłącznie z zastosowaniem światła białego.

Rysunek 4.
Schemat wizyty kontrolnej w okresie obserwacji



Prawdopodobieństwo wyniku pozytywnego, fałszywie pozytywnego, negatywnego oraz fałszywie negatywnego obliczono w taki sam sposób jak w przypadku wstępnego etapu diagnostycznego modelowanego za pomocą drzewa decyzyjnego.

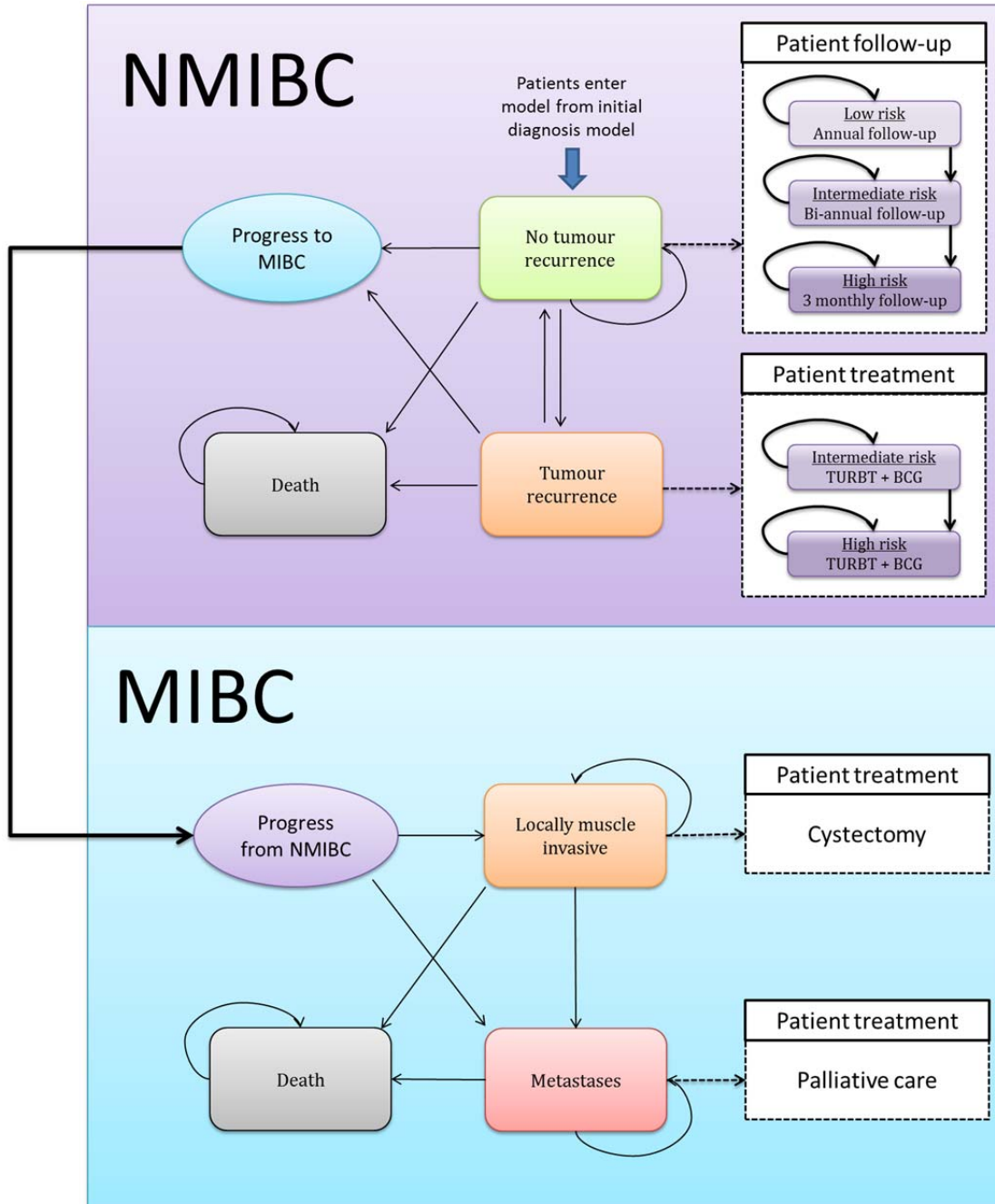
4.2.2.3. Przejścia pomiędzy stanami w modelu Markowa

W opracowanym modelu Markowa pacjenci mogą przemieszczać się pomiędzy poszczególnymi stanami w zależności od występowania nawrotów lub progresji choroby, jak również wyników testów podczas wizyt kontrolnych w okresie obserwacji. W szczególności pacjent NMIBC może pozostawać

³ Jest to początkowy zabieg TURBT po włączeniu chorego do modelu. W rzeczywistości u pacjentów wymagających re-TURBT nie będzie to pierwszy zabieg TURBT ogółem

w stanie **bez guza**, może nastąpić **nawrót** nowotworu, **progressja** do jednego ze stanów MIBC lub zgon. Pacjent z **rakiem lokalnie naciekającym mięśniówkę** może pozostać w tym stanie, przejść do stanu **rak z przerzutami** lub do stanu **zgon**. Pacjent w stanie **rak z przerzutami** może wyłącznie pozostać w tym stanie lub przejść do stanu pochłaniającego, jakim jest **zgon**.

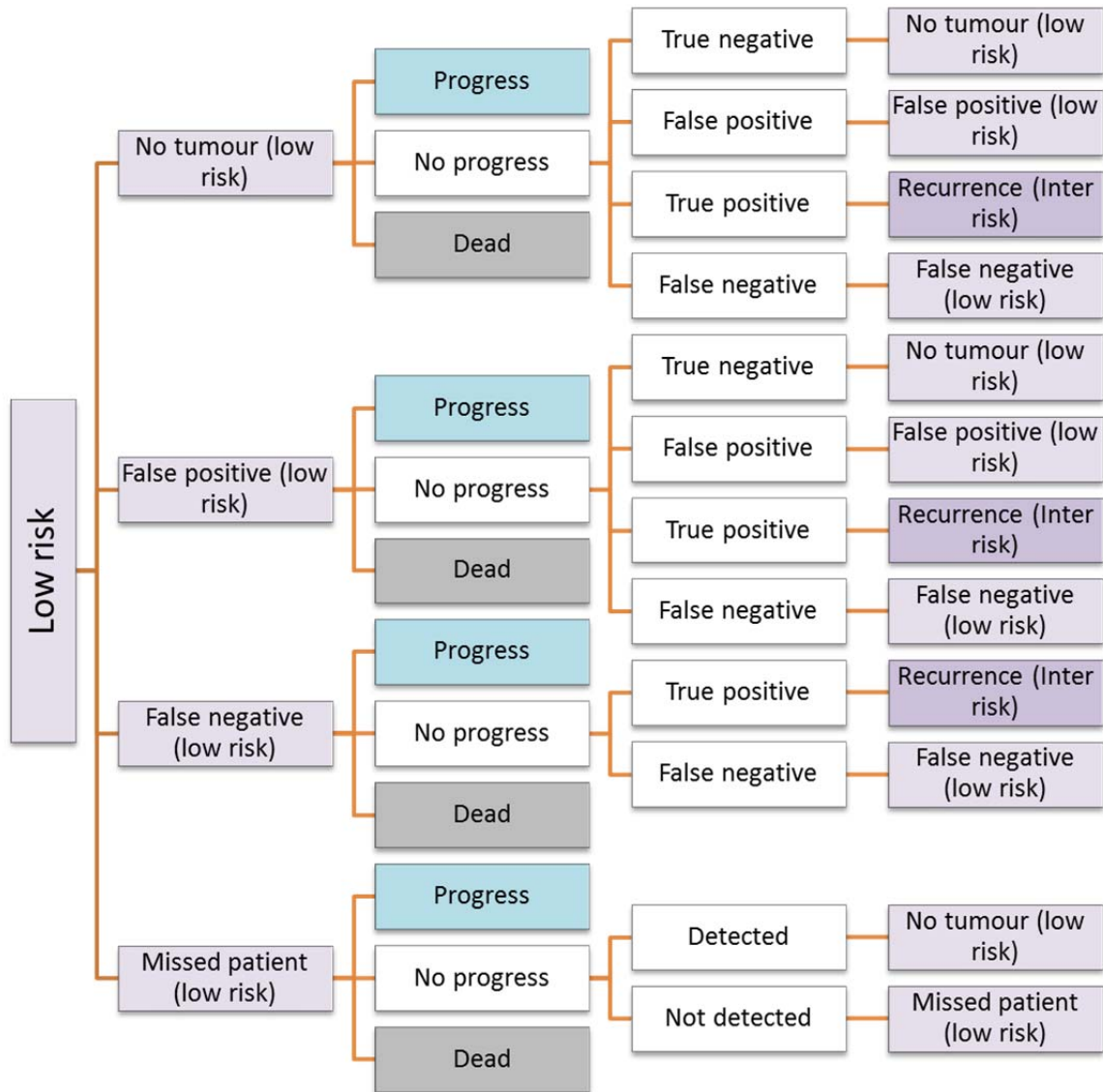
Rysunek 5.
Schemat przejść w modelu Markowa



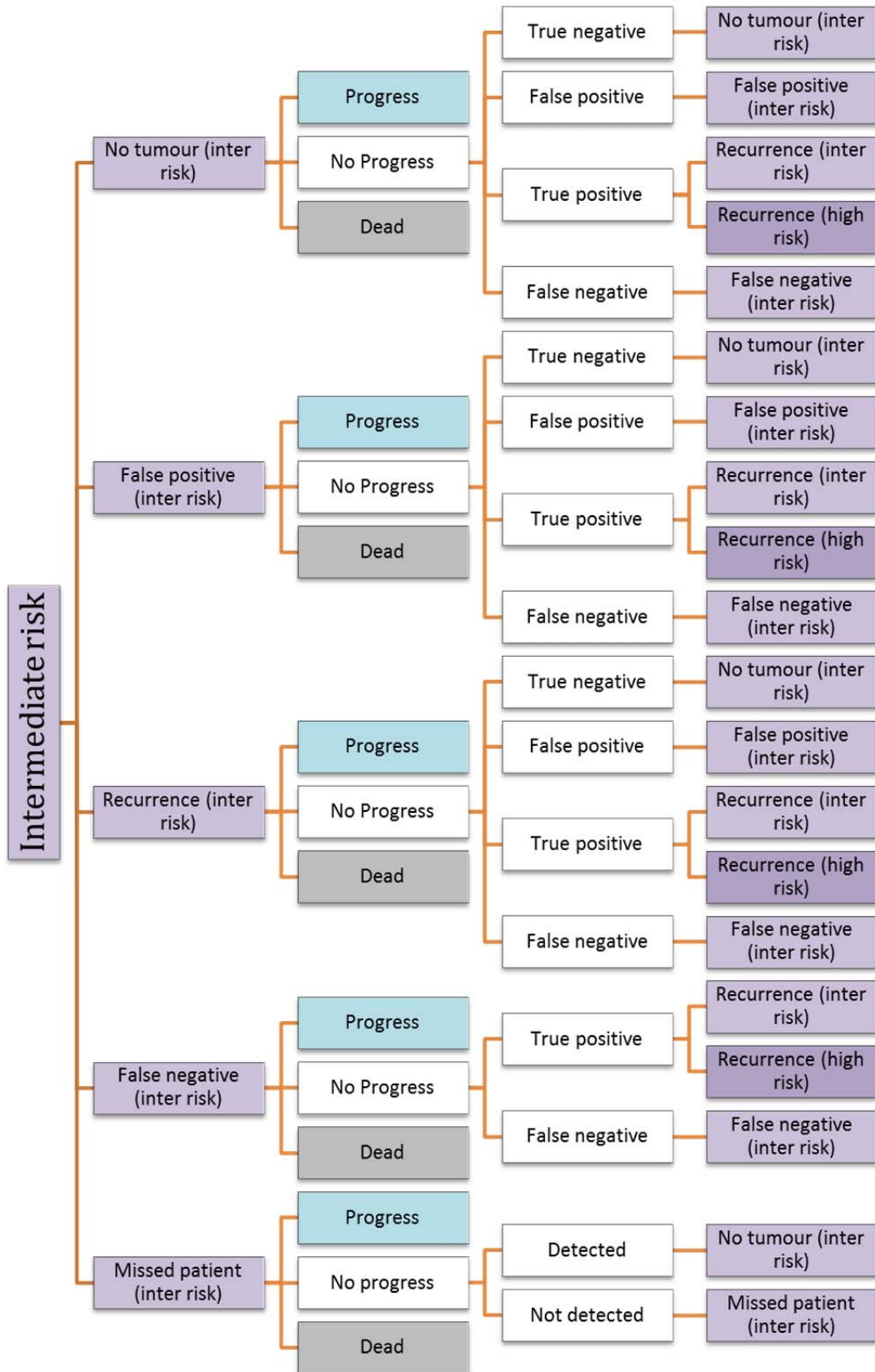
Bardziej szczegółowy schemat przejść oparty został na wynikach badań kontrolnych w okresie obserwacji. Jeżeli pacjent w danym cyklu ma wizytę kontrolną, wówczas możliwe są następujące scenariusze: **nawrót** (wynik pozytywny), **brak nawrotu** (wynik negatywny), **wynik fałszywie**

pozytywny, wynik fałszywie negatywny, progresja, zgon. Podział na grupy ryzyka odzwierciedla prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu, progresji lub zgonu, jak również prawdopodobieństwo przejścia do grupy wyższego ryzyka.

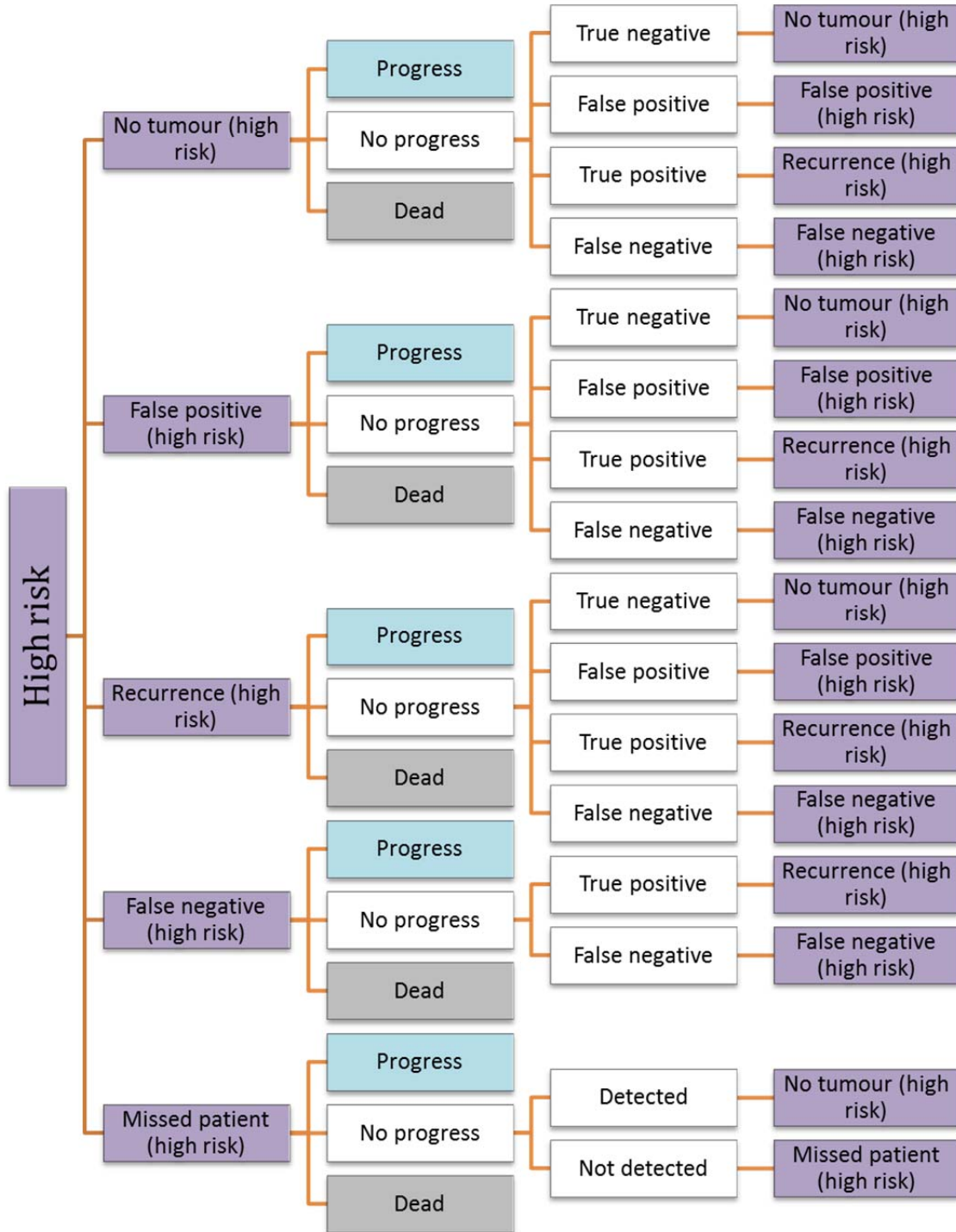
Rysunek 6.
Schemat przejść w grupie niskiego ryzyka



Rysunek 7.
Schemat przejęć w grupie średniego ryzyka



Rysunek 8.
Schemat przejść w grupie wysokiego ryzyka



5. WYNIKI

5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,173 dla TURBT-PDD oraz 8,138 dla TURBT-WL. Oszacowana różnica w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynosi 0,034.

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania TURBT-PDD oraz TURBT-WLD przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.
Wyniki oceny klinicznej

Parametr	TURBT-PDD	TURBT-WLD	Różnica
QALY	8,173	8,138	0,034

5.2. Wyniki analizy podstawowej

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem TURBT-PDD wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta TURBT-WLD wynosi [REDACTED]. Terapia TURBT-PDD jest więc droższa od terapii TURBT-WLD. Różnica w całkowitych kosztach terapii między TURBT-PDD a TURBT-WLD wynosi [REDACTED].

Koszt uzyskania jednego QALY w przypadku zastosowania TURBT-PDD zamiast TURBT-WLD wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. W przyjętym horyzoncie czasowym wartość ceny zbytu netto dla opakowania Hexvix, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania TURBT-PDD zamiast TURBT-WLD jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł), wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy podstawowej zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 34).

Tabela 34.

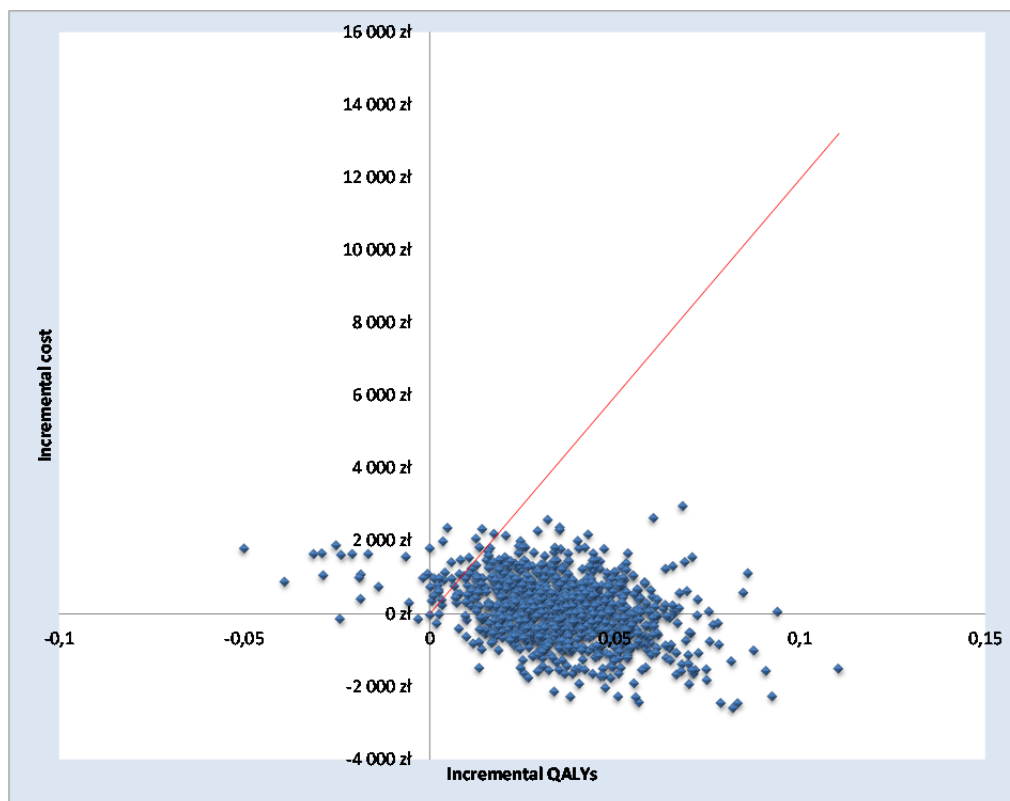
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

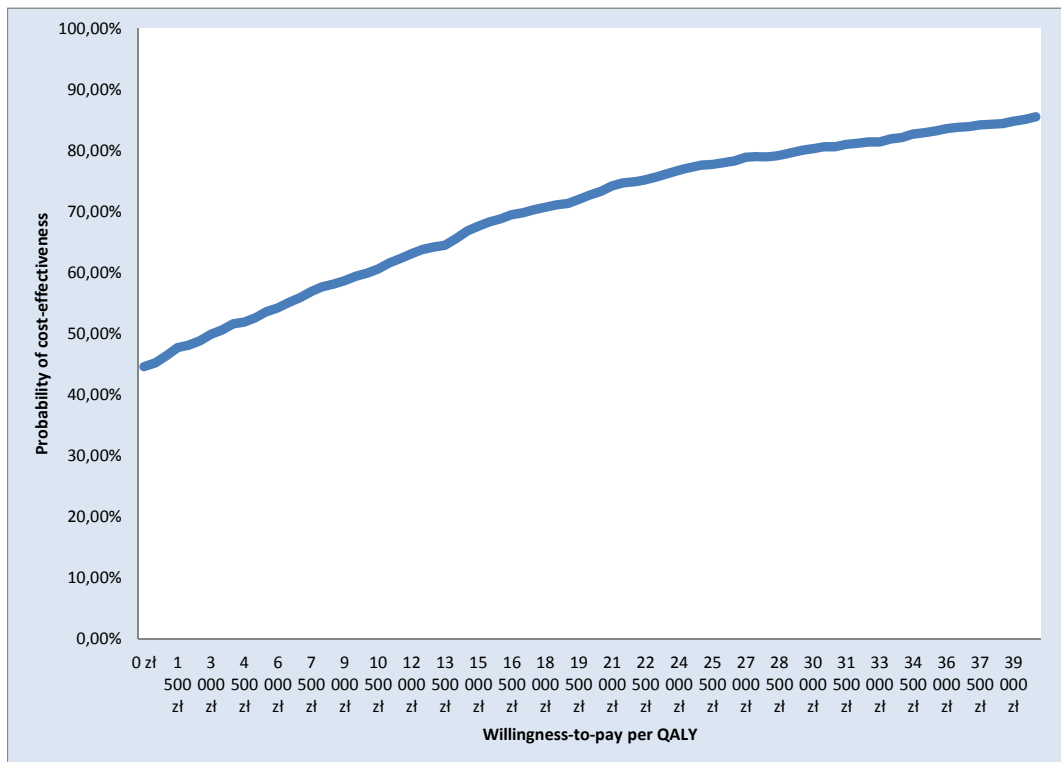
Wyniki PSA dla porównania TURBT-PDD vs. TURBT-WLD w zakresie zyskanych QALY przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 1). Spośród 1000 symulacji 95,9% znajduje się poniżej progu opłacalności. 53,5% wyników znalazło się w pierwszej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując tym samym, że z takim prawdopodobieństwem leczenie TURBT-PDD jest droższe i bardziej skuteczne od TURBT-WLD. 1,7% wyników znajduje się w drugiej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem TURBT-PDD jest leczeniem zdominowanym przez terapię TURBT-WLD (daje niższe efekty zdrowotne i wyższe koszty). 0,2% wyników znajduje się w trzeciej ćwiartce płaszczyzny opłacalności wskazując, że TURBT-PDD jest leczeniem tańszym lecz mniej skutecznym niż TURBT-WLD. 44,6% wyników znajduje się w czwartej ćwiartce płaszczyzny opłacalności, a zatem z takim prawdopodobieństwem TURBT-PDD jest leczeniem dominującym nad TURBT-WLD (daje wyższe efekty zdrowotne przy niższych kosztach).

Wykres 1.
Wykres rozrzutu dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w zakresie zyskanych QALY



Krzywe opłacalności dla porównań uwzględnionych w analizie przedstawiono na poniższym wykresie. W warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 119 577 zł) prawdopodobieństwo opłacalności stosowania TURBT-PDD względem TURBT-WLD wynosi 95,9% (Wykres 2).

Wykres 2.
Krzywe opłacalności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD



5.4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

5.4.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 35.
Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 1	Rozkład płci chorych na podstawie danych KRN z 2011 roku	Odsetek mężczyzn: 77,8%	Arbitralne założenie dotyczące rozkładu płci chorych	Odsetek mężczyzn: 0%	Testowanie wpływu przyjęcia skrajnych wartości na wyniki analizy
Scenariusz 2			Arbitralne założenie dotyczące rozkładu płci chorych	Odsetek mężczyzn: 100%	
Scenariusz 3	RR dla prawdopodobieństwa nawrotu na podstawie wyników metaanalizy w populacji ogólnej	Grupa niskiego ryzyka: 0,70 Grupa średniego ryzyka: 0,70 Grupa wysokiego ryzyka: 0,70	RR dla prawdopodobieństwa nawrotu na podstawie wyników badania Dragonescu 2011	Grupa niskiego ryzyka: 0,40 Grupa średniego ryzyka: 0,40 Grupa wysokiego ryzyka: 0,40	Populacja badania Dragonescu 2011 była najbardziej zbliżona do populacji docelowej analizy spośród badań włączonych do analizy klinicznej
Scenariusz 4			RR dla prawdopodobieństwa nawrotu na podstawie wyników badania Burger 2013	Grupa niskiego ryzyka: 0,752 Grupa średniego ryzyka: 0,836 Grupa wysokiego ryzyka: 0,561	

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 5			Rozkład kohorty względem ryzyka nawrotu identyczny dla ramienia z interwencją i ramienia z komparatorem (równy oszacowaniu dla komparatora) na podstawie Skrzypczyk 2012 [32]	Ramię z interwencją i komparatorem: Niskie ryzyko: 21,5% Średnie ryzyko: 65,5% Wysokie ryzyko: 13,5%	
Scenariusz 6	Rozkład kohorty względem ryzyka nawrotu różny dla ramienia z interwencją i ramienia z komparatorem – na podstawie Skrzypczyk 2012 [32], Burger 2013 [31]	Ramię z komparatorem: Niskie ryzyko: 21,5% Średnie ryzyko: 65,5% Wysokie ryzyko: 13,5% Ramię z interwencją: Niskie ryzyko: 20,35% Średnie ryzyko: 66,15% Wysokie ryzyko: 13,5%	Rozkład kohorty względem ryzyka nawrotu identyczny dla ramienia z interwencją i ramienia z komparatorem (równy oszacowaniu dla interwencji) na podstawie Skrzypczyk 2012 [32], Burger 2013 [31]	Ramię z interwencją i komparatorem: Niskie ryzyko: 20,35% Średnie ryzyko: 66,15% Wysokie ryzyko: 13,5%	Testowanie wpływu alternatywnych danych wejściowych na wyniki analizy
Scenariusz 7			Rozkład początkowy kohorty w zależności od ryzyka nawrotu na podstawie publikacji Borkowska 2013 [33] i Burger 2013 [31]	Ramię z komparatorem: Niskie ryzyko: 50,55% Średnie ryzyko: 26,37% Wysokie ryzyko: 23,08% Ramię z interwencją: Niskie ryzyko: 47,84% Średnie ryzyko: 29,08% Wysokie ryzyko: 23,08%	
Scenariusz 8	PPV na podstawie średniej z badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej	PPV dla PDD: 87% WLD: 72%	PPV przyjęte na podstawie opinii eksperta	PPV dla PDD: 95% WLD: 95%	Testowanie wpływu alternatywnych danych wejściowych na wyniki analizy
Scenariusz 9	Przyjęcie spadku użyteczności dla stanu po cystektomii na podstawie opracowania Kulkarni 2007 jako różnicy użyteczności stanu z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego po cystektomii (0,97) i stanu po cystektomii (0,80)	Spadek użyteczności dla stanu po cystektomii równy 0,17	Przyjęcie spadku użyteczności dla stanu po cystektomii na podstawie opracowania Kulkarni 2007 jako różnicy użyteczności stanu pełnego zdrowia (1,00) i stanu po cystektomii (0,80)	Spadek użyteczności dla stanu po cystektomii równy 0,20	Testowanie wpływu założeń dotyczących wyjściowej użyteczności chorych na raka pęcherza moczowego na wyniki analizy

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 10	Użyteczności przyjęte w oparciu o analizę Kulkarni 2007 (efekty mierzone w QALY)	Użyteczność bazowa: 0,798 Użyteczność w stanie z przerzutami: 0,436 Spadek użyteczności związany z cystektomią: 0,17 Spadek użyteczności związany z TURBT: 0,1 Spadek użyteczności związany z leczeniem BCG: 0,02	Brak uwzględnienia zróżnicowanych użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (efekty mierzone w LYG)	Użyteczność bazowa: 1,0 Użyteczność w stanie z przerzutami: 1,0 Spadek użyteczności związany z cystektomią: 0,0 Spadek użyteczności związany z TURBT: 0,0 Spadek użyteczności związany z leczeniem BCG: 0,0	Testowanie wpływu skrajnych wartości na wyniki analizy (ze względu na niską wiarygodność źródła danych o użytecznościach)
Scenariusz 11				5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
Scenariusz 12	Wytyczne AOTM	Dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTM	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Scenariusz 13				5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
Scenariusz 14	Rozliczenie zabiegu cystoskopii przecewkowej w ramach AOS	Koszt cystoskopii przecewkowej: 171,85 zł	Rozliczenie procedury cystoskopii w ramach leczenia szpitalnego	Koszt cystoskopii przecewkowej: 364,00 zł	Testowanie wpływu alternatywnych danych wejściowych na wyniki analizy
Scenariusz 15	Wartość kosztów różniących zabieg wykonywany w świetle niebieskim i białym	amortyzacja sprzętu medycznego 51,61 zł, pozostałe materiały 18,48 zł	3 – krotność wartości przyjętej w analizie podstawowej	amortyzacja sprzętu medycznego 154,83 zł, pozostałe materiały 55,45 zł	Testowanie wpływu alternatywnych danych na wyniki analizy
Scenariusz 16	Średnia powierzchnia ciała pacjentów (wykorzystana do oszacowania kosztów chemioterapii) wyznaczona wg wzoru Haycocka	Średnie powierzchnia ciała: 1,86 Koszt neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią: 6 107,45 zł Koszt leczenia paliatywnego: 5 916,83 zł	Średnia powierzchnia ciała pacjentów (wykorzystana do oszacowania kosztów chemioterapii) wyznaczona na podstawie danych z publikacji Sparreboom 2003 [50]	Średnie powierzchnia ciała: 1,73 Koszt neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią: 6 024,04 zł Koszt leczenia paliatywnego: 5 797,68 zł	Testowanie wpływu alternatywnych danych wejściowych na wyniki analizy
Scenariusz 17	Koszt neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią wyznaczony jako średni koszt schematów GC (3 cykle) i M-VAC (3 cykle)	6 107,45 zł	Koszt neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią wyznaczony jako średni koszt schematów GC (3 cykle)	5 916,83 zł	Testowanie wpływu alternatywnych danych wejściowych na wyniki analizy
Scenariusz 18	Koszt neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią wyznaczony jako średni koszt schematów GP (3 cykle)		Koszt neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią wyznaczony jako średni koszt schematów GP (3 cykle)	7 029,84 zł	

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 19	Koszt leczenia paliatywnego wyznaczony na podstawie kosztu schematu GC stosowanego w chemioterapii (3 cykle)	5 916,83 zł	Koszt leczenia paliatywnego wyznaczony na podstawie kosztu schematu M-VAC stosowanego w chemioterapii (3 cykle)	6 298,07 zł	Testowanie wpływu alternatywnych danych wejściowych na wyniki analizy
Scenariusz 20	Prawdopodobieństwo przejścia z grupy umiarkowanego ryzyka do grupy wysokiego ryzyka po nawrocie - założenie w dostosowywanym modelu na podstawie opinii eksperckiej	33,50%	Arbitralne założenie	16,75%	
Scenariusz 21			Arbitralne założenie	50,25%	Testowanie wpływu skrajnych założeń na wyniki analizy
Scenariusz 22	Odsetek chorych po progresji, u których wystąpiło stadium przerzutów odległych - założenie w dostosowywanym modelu na podstawie wytycznych	25,00%	Arbitralne założenie	12,50%	
Scenariusz 23			Arbitralne założenie	37,50%	Testowanie wpływu skrajnych założeń na wyniki analizy

5.4.2. Wyniki analizy wrażliwości

W tabeli poniżej zestawiono rezultaty analizy wrażliwości dla porównania TUBB-PDD z TURBT-WLD (Tabela 36).

Tabela 36.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD

Scenariusz	Całkowite – TURBT-PDD		Całkowite – TURBT-WLD		Inkrementalne			Wnioskowanie*	
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR		Cena progowa ICUR
Scenariusz podstawowy	8,173	20 514,17	8,138	20 342,34	0,034	171,83	4 997,19	5 166,34	-
Scenariusz 1	9,416	21 831,25	9,375	21 720,44	0,041	110,81	2 690,39	5 937,41	Brak zmiany

Scenariusz	Całkowite – TURBT-PDD		Całkowite – TURBT-WLD		Inkrementalne			Cena progowa ICUR	Wnioskowanie*
	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	ICUR		
Scenariusz 2	7,873	20 194,71	7,840	20 007,19	0,033	187,53	5 709,93	4 989,80	Brak zmiany
Scenariusz 3	8,249	18 560,58	8,138	20 342,34	0,111	-1 781,76	-16 110,02	14 925,59	Zmiana
Scenariusz 4	8,148	20 828,77	8,138	20 342,34	0,010	486,43	47 623,33	2 340,10	Brak zmiany
Scenariusz 5	8,178	20 432,60	8,138	20 342,34	0,039	90,26	2 286,41	5 775,14	Brak zmiany
Scenariusz 6	8,173	20 514,17	8,133	20 425,74	0,039	88,43	2 243,13	5 771,06	Brak zmiany
Scenariusz 7	8,168	19 973,92	8,150	19 700,82	0,019	273,10	14 666,50	3 414,64	Brak zmiany
Scenariusz 8	8,091	21 829,48	8,040	21 098,73	0,051	730,75	14 448,63	6 380,67	Brak zmiany
Scenariusz 9	8,172	20 514,17	8,137	20 342,34	0,034	171,83	4 996,06	5 167,16	Brak zmiany
Scenariusz 10	10,393*	20 514,17	10,370*	20 342,34	0,022	171,83	7 721,48	3 887,06	Brak zmiany
Scenariusz 11	7,335	20 514,17	7,305	20 342,34	0,030	171,83	5 644,33	4 750,62	Brak zmiany
Scenariusz 12	10,953	25 195,81	10,904	25 244,46	0,049	-48,64	-992,83	6 901,35	Zmiana
Scenariusz 13	10,953	20 514,17	10,904	20 342,34	0,049	171,83	3 507,08	6 706,92	Brak zmiany
Scenariusz 14	8,173	23 870,62	8,138	23 646,60	0,034	224,02	6 514,83	5 120,32	Brak zmiany
Scenariusz 15	8,173	20 654,36	8,138	20 342,34	0,034	312,02	9 074,18	5 042,72	Brak zmiany
Scenariusz 16	8,173	20 490,44	8,138	20 318,44	0,034	172,00	5 002,15	5 166,19	Brak zmiany
Scenariusz 17	8,173	20 510,79	8,138	20 338,93	0,034	171,86	4 997,92	5 166,32	Brak zmiany
Scenariusz 18	8,173	20 530,55	8,138	20 358,84	0,034	171,71	4 993,64	5 166,45	Brak zmiany
Scenariusz 19	8,173	20 585,35	8,138	20 414,02	0,034	171,32	4 982,33	5 166,79	Brak zmiany
Scenariusz 20	8,239	20093,84	8,220	19819,41	0,018	274,43	14891,65	3 393,25	Brak zmiany
Scenariusz 21	8,114	20884,05	8,066	20802,14	0,048	81,91	1696,91	6 709,78	Brak zmiany
Scenariusz 22	8,202	20474,75	8,168	20302,61	0,034	172,15	5038,10	5 143,19	Brak zmiany
Scenariusz 23	8,143	20553,59	8,108	20382,07	0,035	171,52	4956,79	5 189,49	Brak zmiany

* LYG

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

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

6.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę MEDLINE pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono pięć analiz, w których komparatorem dla zabiegu TURBT z wykorzystaniem preparatu Hexvix i światła niebieskiego jest zabieg TURBT z wykorzystaniem światła białego. Szczegółowe zestawienie odnalezionych badań przedstawiono w rozdziale 14.1.2. W walidacji konwergencji uwzględniono dwie publikacje, w których raportowanym punktem końcowym było QALY. Nie porównywano wielkości kosztów, z powodu różnic w systemie finansowania świadczeń w poszczególnych krajach.

W publikacji Garfield 2013 porównywano skuteczność zabiegu TURBT z wykorzystaniem światła niebieskiego wraz z preparatem Hexvix i zabiegu TURBT z wykorzystaniem światła białego w wykrywaniu i leczeniu raka pęcherza moczowego. Badaną populacją była grupa pacjentów z podejrzeniem lub nawrotami nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego. Aby móc porównać wyniki, w modelu zastosowano horyzont czasowy taki jak w artykule Garfield 2013. Dane dotyczące dyskontowania, horyzontu czasowego i otrzymanych wyników zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 37). Różnica pomiędzy wartościami QALY raportowanymi w modelu i w publikacji Garfield 2013 może wynikać z faktu, że zestawy użyteczności w obu pracach były przyjmowane na podstawie różnych założeń i znacznie różniły się od siebie.

Tabela 37.
Wartości opisane w publikacji Garfield 2013

Publikacja	Horyzont czasowy	Dyskontowanie (koszty / efekty zdrowotne)	QALY	
			TURBT-WLD	TURBT-PDD
Garfield 2013	5 lat	bd	4,4	4,9
Wyniki analizy		5% / 3,5%	3,59	3,61

W publikacji Marteau 2013 badaną populacją była grupa pacjentów ze zdiagnozowanym nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, wiek startowy kohorty wynosił 67 lat. Dane dotyczące dyskontowania, horyzontu czasowego i otrzymanych wyników zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 38). W publikacji Marteau 2013 wyestymowano wartości QALY i LYG zbliżone do obliczonych w niniejszym modelu. Przyczyną zbieżności w wynikach może być fakt, że w niniejszej analizie wykorzystano ten sam model jak w artykule Marteau 2013, dostosowany do warunków polskich.

Tabela 38.
Wartości opisane w publikacji Marteau 2013

Publikacja	Horyzont czasowy	Dyskontowanie (koszty / efekty zdrowotne)	QALY		LYG	
			TURBT-WLD	TURBT-PDD	TURBT-WLD	TURBT-PDD
Marteau 2013	dożywotni	3,5% / 3,5%	7,82	7,88	10,76	10,79
Wyniki analizy			8,25	8,28	10,51	10,53

6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeszukano (w sposób niesystematyczny) bazę MEDLINE (przez PubMed) pod kątem odnalezienia badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono zostało 1 polskie badanie, którego wyniki zestawiono z wynikami niniejszej analizy.

W publikacji Borkowska 2013 [33] zaprezentowano wyniki badania przeprowadzonego na wśród pacjentów Oddziału Urologicznego Szpitala Wojewódzkiego im. Jana Pawła II w Bełchatowie w latach 2006 – 2009. Pacjenci zostali poddani leczeniu przecewkową elektroresekcją zmian nowotworowych (TURBT). Następnie wykonano u nich badania w kierunku rozpoznania stadium nowotworu (Ta lub T1). Co 3 miesiące przez okres 2 lat pacjentów poddawano cystoskopii. Podstawie wyników określano, czy pojawił się nawrót nowotworu. Grupa objęta badaniem liczyła 91 osób, w tym 83 mężczyzn i 8 kobiet. Średni wiek pacjentów wyniósł 65 lat, zaś średni okres obserwacji liczył 32

miesiące. Wyniki badania porównano z wynikami modelu. Analizę wykonano w rocznym horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono jako udział liczby nawrotów w ogólnej liczbie pacjentów. Zestawienie wyników zawiera poniższa tabela (Tabela 39).

Tabela 39.
Zestawienie wyników analizy z wynikami Borkowska 2013 [33]

Liczba nawrotów raka pęcherza moczowego przypadająca na 1 pacjenta	
Borkowska 2013 [33]	25,27%
Wyniki analizy	18,47%

Wyniki niniejszej analizy odbiegają od wyników uzyskanych w publikacji Borkowska 2013 [33]. Badanie Borkowska 2013 [33] przeprowadzono na mało licznej grupie pacjentów (91 osób). Niniejsza analiza została oparta na badaniu Millan-Rodriguez [27], w którym populacja docelowa liczyła 1 529 chorych leczonych z powodu pierwotnego raka pęcherza moczowego nienaciekającego tkanki mięśniowej. W rezultacie wyniki badania Borkowska 2013 [33] mogą nie oddawać rzeczywistego odsetka nawrotów w polskiej populacji. Różnice mogą wynikać również z odmiennych czynników ryzyka wystąpienia nawrotu choroby. W publikacji Borkowska 2013 [33] nie są podane wszystkie czynniki ryzyka wpływające na powstawanie nawrotów raka pęcherza moczowego u badanych pacjentów. W związku z tym nie jest możliwe stwierdzenie czy charakterystyki pacjentów w publikacji Borkowska 2013 [33] są zbieżne z charakterystykami pacjentów w niniejszej analizie.

7. PODSUMOWANIE

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana dla populacji średnia długość życia skorygowana jego jakością w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi: 8,173 dla TURBT-PDD oraz 8,138 dla TURBT-WLD. Oszacowane różnice w QALY między analizowaną interwencją a komparatorem wynoszą: 0,034.

Podsumowanie oceny ekonomicznej

W przyjętym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem TURBT-PDD wynosi [REDACTED] zaś średni koszt terapii jednego pacjenta z użyciem TURBT-WLD wynosi [REDACTED]. Leczenie z zastosowaniem TURBT-PDD jest więc droższe od leczenia TURBT-WLD. Różnica w całkowitych kosztach terapii między TURBT-PDD a TURBT-WLD wynosi [REDACTED]. Średni koszt uzyskania jednego QALY wynosi [REDACTED] i jest niższy od przyjętego progu opłacalności. Cena zbytu netto dla opakowania preparatu Hexvix, przy której koszt uzyskania jednego QALY w przypadku stosowania procedury TURBT-PDD zamiast TURBT-WLD jest równy założonemu progowi opłacalności (119 577 zł), wynosi [REDACTED].

Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie ryzyka względnego dla prawdopodobieństwa nawrotu na podstawie badania o populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej analizy (Dragoescu 2011 [52]) oraz brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (stopa dyskontowa w obu przypadkach równa 0%). Leczenie TURBT-PDD staje się wówczas terapią dominującą. W pozostałych przypadkach zmienność parametrów uwzględnionych w ramach analizy wrażliwości nie zmienia wniosku analizy.

Wyniki w przeprowadzonej w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości analizie kosztów-efektywności również wskazują na opłacalność stosowania terapii TURBT-PDD. Koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia oszacowany został na [REDACTED] i znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności.

Podsumowanie wyników analizy PSA

Terapia z zastosowaniem TURBT-PDD jest z prawdopodobieństwem 95,9% bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem TURBT-WLD. Z prawdopodobieństwem 44,6% terapia TURBT-PDD jest dominująca nad TURBT-WLD (przynosi lepsze efekty przy jednocześnie niższych kosztach).

8. WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wnioskuje się o opłacalności zastępowania procedury TURBT-WLD przez procedurę TURBT-PDD w analizowanej populacji chorych. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują, że procedura ta nie przestaje być opłacalna bez względu na zmienność przyjętych w modelu parametrów. W dwóch przypadkach natomiast analizowana interwencja staje się terapią dominującą. Probabilistyczna analiza wrażliwości również pozwala wnioskować z wysokim (95,9%) prawdopodobieństwem o opłacalności leczenia TURBT-PDD w miejsce komparatora.

9. OGRANICZENIA

- Podczas modelowania konieczne okazało się wyznaczenie pewnych charakterystyk początkowych pacjentów, takich jak rozkład płci. Potrzebne wielkości uzyskano z danych Krajowego Rejestru Nowotworów [26] w oparciu o rozkład płci chorych, u których zdiagnozowano raka pęcherza moczowego w 2011 roku. Uzyskana wielkość może jednak odbiegać nieco od wartości dla populacji docelowej analizy ze względu na fakt, że dostępne dane obejmują wszystkich pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (również naciekającego mięśniówkę). Dane KRN nie obejmują również wszystkich chorych, a jedynie nowe przypadki zachorowań (do populacji docelowej włączeni są również pacjenci skierowani na re-TURBT).
- Parametry określające skuteczność analizowanego leczenia w porównaniu z komparatorami (RR) zostały oszacowane dla populacji ogólnej chorych z rakiem pęcherza moczowego nienaciekającego mięśniówki. Populacja ta nie odpowiada w pełni populacji docelowej analizy. Spośród odnalezionych badań, tylko w jednym włączona populacja była zbliżona do populacji docelowej, co znacznie obniża wiarygodność wyników (rezultaty tej analizy testowano jedynie w ramach analizy wrażliwości).
- Model uwzględnia zróżnicowane efekty leczenia w zależności od ryzyka względnego nawrotów (niskie, średnie, wysokie). Wartości RR wyznaczone w ramach analizy klinicznej oszacowane zostały jednak bez takiego podziału. Analiza przeprowadzona z podziałem na grupy względem prawdopodobieństwa nawrotu została przeprowadzona w pracy Burger 2013 [31], która jednak nie obejmowała wszystkich badań włączonych do analizy klinicznej [30]. Wartości uzyskane na podstawie tej publikacji zostały przetestowane jedynie w ramach analizy wrażliwości.
- Rozkład początkowy pacjentów względem ryzyka nawrotu uzyskano na podstawie publikacji Skrzypczyk 2012 [32]. Definicje poszczególnych grup ryzyka różnią się jednak od definicji wykorzystanej w badaniu Milan-Rodriguez 2000 [27], na podstawie którego wyznaczono prawdopodobieństwa progresji i nawrotu. Należy zwrócić uwagę na fakt, że niespójność ta może wpływać na wyniki analizy.
- Nie odnaleziono badań oceniających jakość życia (w formie użyteczności stanów zdrowia możliwych do wykorzystania w analizie ekonomicznej) wśród chorych z rakiem pęcherza moczowego. Użyteczności przyjęto więc na podstawie analizy Kulkarni 2007 [22], w której to oszacowania dokonano przybliżając wielkości dla raka pęcherza moczowego poprzez inne typy nowotworów. Postępowanie takie może być związane z dużą niepewnością, w związku z czym w analizie oszacowano również lata życia chorego nieskorygowane o jakość (LYG).
- Klasyfikacja do grup ryzyka następuje w oparciu m.in. o liczbę zidentyfikowanych zmian nowotworowych. Należy jednak pamiętać, że liczba wykrytych zmian może różnić się w zależności od zastosowanej procedury, wobec czego klasyfikacja nie jest jednoznaczna. W modelu, od

odpowiedniego przypisania pacjenta do grupy zależą jednak zarówno koszty jak i prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu. Niepewność w oszacowaniu tego parametru wpływa więc na wyniki analizy. Wielkość tego wpływu testowano w ramach analizy wrażliwości przyjmując różne warianty odsetka pacjentów w poszczególnych grupach ryzyka.

- Część parametrów, na których oparto wyniki modelu ustalono na podstawie opinii eksperta, co może cechować się niepewnością.
- W analizie przyjęto, iż cystoskopia przezcewkowa wykonywana jest w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i rozliczana jako świadczenie zabiegowe Z105. Należy zaznaczyć, iż istnieje możliwość wykonania cystoskopii przezcewkowej w ramach hospitalizacji (grupa JGP: L104), opcja ta została zawarta w analizie wrażliwości.
- W analizie kosztów różniących zabieg w świetle niebieskim i białym nie uwzględniono kosztów związanych z dodatkowym czasem pracy personelu medycznego. Zgodnie z danymi zaprezentowanymi w przeprowadzonej analizie kosztowej [42] zabieg przeprowadzany w świetle niebieskim trwa nieznacznie dłużej (3-10 minut) od zabiegu wykonywanego w świetle białym. Z uwagi na brak danych dotyczących wyceny czasu pracy personelu medycznego oraz mając na uwadze nieznaczne wydłużenie trwania procedury w świetle niebieskim, nie szacowano kosztów dodatkowych pracy personelu medycznego.
- Średnią powierzchnię ciała pacjentów (wykorzystywaną przy obliczaniu dawkowania leków stosowanych w chemioterapii) oszacowano przy wykorzystaniu danych GUS (a więc dotyczących populacji Polski) oraz wzoru Haycocka. Wzór ten publikowano jednak w 1978 roku, wobec czego można podejrzewać, że nie jest w pełni aktualny. W celu przetestowania wpływu tego ograniczenia na wyniki analizy uwzględniono również alternatywne źródło danych o średniej powierzchni ciała w populacji (Sparreboom 2003 [50]).

10. DYSKUSJA

Niniejsza analiza przeprowadzona została jako dostosowanie modelu firmy Pharmerit International „Hexvix + blue light cost-effectiveness in non-muscle invasive cancer (NMIBC)” do warunków polskich. Dostosowanie to polegało na uzupełnieniu modelu o parametry kliniczne w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny badań randomizowanych, charakterystyki pacjentów (w tym rozkład kohorty względem ryzyka wystąpienia nawrotu), parametry dotyczące schematów postępowania terapeutycznego w populacji docelowej w Polsce, parametry kosztowe oraz stopy dyskontowe. Zastosowany model pozwala ocenić wpływ jednokrotnego zastosowania zabiegu TURBT-PDD na dalszy przebieg choroby pacjenta w horyzoncie dożywotnym uwzględniając nawroty oraz progresję choroby.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci w wieku ≥ 18 roku życia:

- ze zdiagnozowanym nienaciekającym (TMN: T \leq 1) mięśniówki, wielogniskowym (≥ 3 ognisk) RPM zakwalifikowani do zabiegu na podstawie diagnostycznej cystoskopii,
- zakwalifikowani do zabiegu re-TURBT, u których:
 - 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,
 - wykonano TURBT-WLD, ale stwierdzono wielogniskowe i duże zmiany nowotworowe (co najmniej jedna zmiana ≥ 3 cm).

Wyniki analizy wskazują na opłacalność stosowania Hexvix w zabiegu TURBT-PDD w stosunku do zabiegu TURBT-WLD finansowanego w ramach programu lekowego w populacji docelowej analizy. Probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje, że stosowanie TURBT-PDD zamiast TURBT-WLD jest opłacalne z ponad 95% prawdopodobieństwem.

Wskazania uwzględnione w analizie i stanowiące kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego stanowią zawężenie wskazań rejestracyjnych dla preparatu Hexvix. W związku z powyższym parametry efektywności klinicznej wykorzystane w niniejszym modelu oparte zostały w znacznej mierze na badaniach randomizowanych przeprowadzonych w populacji szerszej niż populacja docelowa analizy. Niemniej jednak 2 badania przeprowadzone w populacji zbliżonej do docelowej populacji analizy pozwalają na potwierdzenie skuteczności stosowania TURBT-PDD.

Ze względu na dużą niepewność wielu parametrów w niniejszej analizie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości testując skrajne założenia oraz alternatywne źródła danych. Podkreślić należy, że wyniki żadnego z wariantów analiz wrażliwości nie wpływają na wnioskowanie o opłacalności terapii TURBT-PDD – dla każdego z testowanych wariantów terapii jest opłacalna co

więcej dla niektórych wariantów terapia TURBT-PDD jest terapią dominującą nad TURBT-WLD, czyli pozwala osiągnąć dodatkowe efekty zdrowotne przy niższym koszcie.

Istotnym klinicznie miernikiem skuteczności terapii jest prawdopodobieństwo nawrotu choroby. Prawdopodobieństwo to zależne jest m.in. od przyporządkowania pacjentów do poszczególnych grup względem ryzyka nawrotu na podstawie czynników rokowniczych. Bazowe prawdopodobieństwa nawrotu dla TURBT-WLD dla poszczególnych grup ryzyka w ramach niniejszej analizy przyjęto na podstawie badania obserwacyjnego Millan-Rodriguez 2000. W ramach wariantu podstawowego analizy zastosowano natomiast niezróżnicowane wg ryzyka nawrotu współczynniki ryzyka względnego nawrotu choroby dla porównania TURBT-PDD względem TURBT-WLD w oparciu o wyniki analizy klinicznej Stożek-Tutro 2014 [30]. W ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości zastosowano współczynniki zróżnicowane wg grup ryzyka wykorzystując dane z przeglądu Burger 2013 [31], przy czym podkreślić należy, że do przeglądu tego nie włączono wszystkich badań ocenianych w przeglądzie Stożek-Tutro 2014 [30]. Wyniki analizy wskazują na opłacalność TURBT-PDD w obydwu przypadkach.

W ramach przeglądu systematycznego użyteczności nie odnaleziono badań dotyczących jakości życia pacjentów w populacji docelowej pozwalających na wykorzystanie wartości użyteczności w niniejszym modelu. W związku z powyższym przyjęto podejście podobne jak w analizie Kulkarni 2007 [22], w ramach której wartości użyteczności dla pacjentów z rakiem pęcherza moczowego przybliżono wartościami zaczerpniętymi z badań dotyczących innych nowotworów. Brak wartości użyteczności dla populacji docelowej jest znacznym ograniczeniem analizy, w związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę kosztów-efektywności, w której wyznaczono ICER w przeliczeniu na uzyskane lata życia. Wyniki analizy kosztów-efektywności wskazują również na opłacalność stosowania preparatu Hexvix w populacji docelowej. Wartość współczynnika ICER w tym przypadku wyniosła [REDACTED], a więc również znajdowała się znacznie poniżej proggu opłacalności.

W celu oszacowania kosztów różniących pomiędzy zabiegiem TURBT-PDD oraz TURBT-WLD będących parametrami modelu wykorzystano oszacowania zawarte w analizie kosztowej Hałdaś 2013 [42]. W ramach tej analizy uwzględniono koszty związane z zakupem aparatury do zabiegów TURBT z wykorzystaniem światła niebieskiego (w przeliczeniu na jeden zabieg) oraz koszty dodatkowych wyrobów medycznych. Nie uwzględniono natomiast kosztów personelu medycznego związanych z wydłużeniem czasu trwania zabiegu TURBT-PDD względem TURBT-WLD. W związku z powyższym w ramach analizy wrażliwości testowano trzykrotny wzrost kosztów różniących pomiędzy zabiegiem w świetle niebieskim a zabiegiem w świetle białym. Wyniki analizy wskazują, że nawet kilkukrotne zwiększenie wymienionych kosztów nie wpływa na zmianę wniosku o opłacalności terapii.

W celu ustalenia schematu postępowania z pacjentami chorymi na nienaciekającego mięśniówki raka pęcherza moczowego sięgnięto po opinię eksperta klinicznego wspartą wytycznymi postępowania. Pozwoliło to na odzwierciedlenie rzeczywistych schematów diagnostyki i leczenia raka pęcherza

moczowego stosowanych w Polsce, umożliwiając oszacowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego.

11. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1.	Charakterystyki początkowe pacjentów.....	24
Tabela 2.	Odsetki nawrotów, progresji oraz zgonów w zależności od czasu na podstawie badania Millan-Rodriguez 2000	25
Tabela 3.	Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego nawrotu w kolejnych latach.....	25
Tabela 4.	Roczne prawdopodobieństwo nawrotu, progresji oraz zgonu z powodu nowotwory w podziale na grupy ryzyka.....	27
Tabela 5.	Wyniki analizy skuteczności dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD w odniesieniu do nawrotów choroby	28
Tabela 6.	Wykorzystane w analizie współczynniki ryzyka względnego dla porównania PDD vs WLD w odniesieniu do nawrotów choroby	29
Tabela 7.	Początkowy rozkład kohorty w modelu.....	30
Tabela 8.	Początkowy rozkład kohorty w modelu – wariant analizy wrażliwości (scenariusz 7).....	30
Tabela 9.	Średnie ważone wyniki czułości dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT	31
Tabela 10.	Średnie ważone wyniki PPV dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – na podstawie badań jednoramiennych i badań RCT	31
Tabela 11.	PPV dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – wartości uwzględnione w analizie	32
Tabela 12.	Dodatkowe założenia	32
Tabela 13.	Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu	34
Tabela 14.	Koszt preparatu Hexvix	35
Tabela 15.	Koszty procedur medycznych.....	35
Tabela 16.	Koszt wykonania cystoskopii przecewkowej.....	36
Tabela 17.	Koszt wykonania cystoskopii przecewkowej w warunkach szpitalnych – analiza wrażliwości (scenariusz 14).....	36
Tabela 18.	Koszt wykonania tomografii komputerowej.....	36
Tabela 19.	Koszt różniący zabieg cystoskopii/TURBT w świetle niebieskim i białym.....	37
Tabela 20.	Koszt wlewu dopęcherzowej szczepionki BCG ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ).....	37
Tabela 21.	Schematy chemioterapii wykorzystane w analizie	38
Tabela 22.	Średnia masa ciała i wzrost dorosłych w Polsce	39
Tabela 23.	Średnia powierzchnia ciała dorosłych w Polsce	39
Tabela 24.	Koszt całkowity schematu M-VAC.....	40
Tabela 25.	Koszt całkowity schematu GP	40
Tabela 26.	Koszt całkowity schematu GC	40
Tabela 27.	Koszt całkowity neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią	41
Tabela 28.	Preparaty zawierające mitomycynę uwzględnione w analizie	41
Tabela 29.	Średnia cena za dawkę mitomycyny ważoną wielkością sprzedaży (za okres 01-07.2014).....	41
Tabela 30.	Koszt całkowity leczenia paliatywnego	41
Tabela 31.	Klasyfikacja grup ryzyka	46
Tabela 32.	Stany uwzględnione w modelu Markowa.....	47
Tabela 33.	Wyniki oceny klinicznej.....	54
Tabela 34.	Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjentów.....	54
Tabela 35.	Scenariusze analizy wrażliwości	57
Tabela 36.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania TURBT-PDD vs TURBT-WLD	60
Tabela 37.	Wartości opisane w publikacji Garfield 2013	64
Tabela 38.	Wartości opisane w publikacji Marteau 2013.....	64
Tabela 39.	Zestawienie wyników analizy z wynikami Borkowska 2013 [33].....	65

Tabela 40.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	76
Tabela 41.	Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności	83
Tabela 42.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z rakiem pęcherza moczowego w bazie Medline	83
Tabela 43.	Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy	86
Tabela 44.	Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących analiz ekonomicznych dotyczących diagnostyki raka pęcherza moczowego w bazie Medline	86
Tabela 45.	Liczba odnalezionych publikacji z innych źródeł.....	88
Tabela 46.	Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących porównania cystoskopii fluorescencyjnej raka pęcherza moczowego z innymi metodami diagnostycznymi w przypadku pacjentów z rakiem pęcherza moczowego	90
Tabela 47.	Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów	92
Tabela 48.	Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej.....	93
Rysunek 1.	Model diagnostyki wstępnej (drzewo decyzyjne).....	45
Rysunek 2.	Postępowanie podczas diagnozy	46
Rysunek 3.	Schemat powiązań pomiędzy drzewem decyzyjnym (początkowa diagnostyka) a modelem Markowa.....	48
Rysunek 4.	Schemat wizyty kontrolnej w okresie obserwacji	49
Rysunek 5.	Schemat przejść w modelu Markowa	50
Rysunek 6.	Schemat przejść w grupie niskiego ryzyka	51
Rysunek 7.	Schemat przejść w grupie średniego ryzyka	52
Rysunek 8.	Schemat przejść w grupie wysokiego ryzyka	53
Rysunek 9.	Schemat włączania publikacji do analizy użyteczności	85
Rysunek 10.	Schemat przeszukania baz publikacji medycznych.....	89

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 40.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 24)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2 (str.54)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.4(str. 57)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.1.2 (str.85)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5 (str.54)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5 (str. 54)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5.2 (str.54)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 1, Tabela 3, Tabela 4, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 11 - Tabela 30, Tabela 48, załączony arkusz Excel
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz.4.1 (str. 43)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
§ 5.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Nie dotyczy
§ 5.6		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	Tabela 34
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną (...)	Tabela 34
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	Tabela 34
§ 5.7		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.4 (str. 18)	
§ 5.8		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 14.1.1 (str. 83)	
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 35	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 35	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.4 (str. 57)	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5 (str. 54)	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Nie dotyczy (uzasadnienie w rozdz. 2.3 (str. 18))	
§ 5.11		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.4 (str. 18)	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 14.1.2 (str.85)
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 13 (str. 79)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 13 (str.79)

13. 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. 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.
8. Krzakowski M. (red). *Onkologia kliniczna*. Tom II. Warszawa 2006.
9. 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.
10. Babjuk M. Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology Supplements*. 2009; 8(7):542–548.
11. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2011 roku. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/COI_Nowotwory2013_web.pdf.
12. 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>.
13. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2010.pdf.
14. Skrzypczyk M, Grothuss G, Dobruch J. Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Postępy Nauk Medycznych*. 2012; (4):311–319.
15. Główny Urząd Statystyczny. Baza Demograficzna. <http://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx>.
16. EUCAN 2012. <http://eco.iarc.fr/EUCAN/> <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=32>.
17. Krzakowski M (red). *Wytyczne PTOK. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011*. 2011.
18. ChPL Hexvix (hexyl aminolewulinianu). http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2013-03-22_2013.02.14hexvixsmc.pdf.
19. 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.
20. FDA. Highlights of prescribing information - Cysvix (hexyl aminolewulinianu). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022555s000lbl.pdf.
21. Zarządzenie Prezesa AOTM nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf.
22. Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, i in. Optimal management of high-risk T1G3 bladder cancer: a decision analysis. *PLoS medicine*. 2007; 4(9):e284.
23. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006.
24. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (5.11.2014).
25. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, i in. 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 (Winchester, England)*. 2010; 14(4):1–331, iii–iv.
26. Epidemiologia | KR. <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/> (30.10.2014).
27. Millán-Rodríguez F, Ché Chile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, i in. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *The Journal of Urology*. 2000; 164(3 Pt 1):680–684.

28. 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.
29. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, i in. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005; 23(21):4602–4608.
30. Stożek-Tutro A, Kaźmierska P, Ryś P. Analiza kliniczna. Hexyl aminolewulinianu (Hexvix) w zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza pęcherza moczowego.
31. 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.
32. Skrzypczyk M, Grothuss G, Dobruch J, i in. Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Postępy Nauk Medycznych*. 2012; 4:311–319.
33. Borkowska EM, Jędrzejczyk A, Marks P, i in. EORTC risk tables – their usefulness in the assessment of recurrence and progression risk in non–muscle–invasive bladder cancer in Polish patients. *Central European Journal of Urology*. 2013;14–20.
34. Trwanie życia w 2013 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html> (29.10.2014).
35. Burke M, Claxton L, Patton T. The cost impact of implementing photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer in England. *NHS Technology Adoption Centre*. 2011;
36. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, i in. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and CIS). European Association of Urology.
37. Kulkarni GS, Alibhai SMH, Finelli A, i in. Cost-effectiveness analysis of immediate radical cystectomy versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy for high-risk, high-grade (T1G3) bladder cancer. *Cancer*. 2009; 115(23):5450–5459.
38. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, i in. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2010; 120(7-8):276–281.
39. Zarządzenie nr 23/2014/DSOZ - Zarządzenia Prezesa NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102> (11.8.2014).
40. Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843> (30.10.2014).
41. Zarządzenie Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6102> (30.10.2014).
42. Hałdaś M, Ziobro M, Gąszcz K, i in. Rachunek kosztów procedury cystoskopii oraz przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (TURBT) w świetle niebieskim.
43. Główny Urząd Statystyczny - Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-latach-1950-2013/> (30.10.2014).
44. Lista leków refundowanych - obwieszczenia Ministra Zdrowia | Ministerstwo Zdrowia. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> (31.10.2014).
45. Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - lipiec 2014). <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350> (5.11.2014).
46. Krzakowski M, Bała M. *Onkologia kliniczna. T. 1 T. 1*. Warszawa 2006.
47. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 roku. GUS. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf (31.10.2014).
48. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *The Journal of Pediatrics*. 1978; 93(1):62–66.
49. Rocznik Demograficzny 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2013,3,7.html> (31.10.2014).
50. Sparreboom A, Verweij J. Paclitaxel Pharmacokinetics, Threshold Models, and Dosing Strategies. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(14):2803–2804.
51. Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910&szukana=Nr%2B26%2F2012%2FDGL> (31.10.2014).

52. 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.
53. Perlis N, Krahn M, Alibhai S, i in. Conceptualizing global health-related quality of life in bladder cancer. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2014;
54. Botteman MF, Pashos CL, Hauser RS, i in. Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2003; 12(6):675–688.
55. Garfield SS, Gavaghan MB, Armstrong SO, i in. The cost-effectiveness of blue light cystoscopy in bladder cancer detection: United States projections based on clinical data showing 4.5 years of follow up after a single hexaminolevulinic acid hydrochloride instillation. *The Canadian Journal of Urology*. 2013; 20(2):6682–6689.
56. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, i in. Hexaminolevulinic acid guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2010; 184(5):1907–1913.
57. Malmström P-U, Hedelin H, Thomas YK, i in. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinic acid: analysis of health economic impact in Sweden. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2009; 43(3):192–198.
58. Marteau F, Kornowski A, Bennison C, i in. Cost-Effectiveness of the Optical Imaging Agent Hexaminolevulinic Acid for Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Value in Health*. 2013; 16(7):A408–A409.
59. Grossman HB, Stenzl A, Fradet Y, i in. Long-term decrease in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinic acid enabled fluorescence cystoscopy. *The Journal of Urology*. 2012; 188(1):58–62.
60. 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 T a/T1 patients: a randomized two-centre study: FLUORESCENCE-GUIDED TURB REDUCES BLADDER TUMOUR RECURRENCE DUE TO LESS RESIDUAL TUMOUR TISSUE AFTER TURB IN TA/T1 PATIENTS. A RANDOMISED 2-CENTER STUD. *BJU International*. 2011; 108(8b):E297–E303.
61. Thompson GJ. HEXVIX FLUORESCENCE CYSTOSCOPY FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER DIAGNOSIS: ANALYSIS OF BUDGET IMPACT ON THE SWEDISH HEALTH SERVICE. http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (30.9.2014).
62. Zyczynski T. HEXVIX FLUORESCENCE CYSTOSCOPY FOR NON-INVASIVE BLADDER CANCER MANAGEMENT: AN ECONOMIC MODEL OF THE IMPACT ON GERMAN HEALTHCARE COSTS. http://www.ispor.org/research_study_digest/details.asp (30.9.2014).
63. Dindyal S, Nitkunan T, Bunce CJ. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2008; 5(2):153–158.
64. Gayed BA, Seideman C, Lotan Y. Cost-effectiveness of fluorescence in situ hybridization in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma. *The Journal of Urology*. 2013; 190(4):1181–1186.
65. Green DA, Rink M, Cha EK, i in. Cost-effective treatment of low-risk carcinoma not invading bladder muscle. *BJU international*. 2013; 111(3 Pt B):E78–84.
66. Lotan Y, Svatek RS, Sagalowsky AI. Should we screen for bladder cancer in a high-risk population?: A cost per life-year saved analysis. *Cancer*. 2006; 107(5):982–990.
67. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, i in. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2011; 27(1):3–10.
68. Noyes K, Singer EA, Messing EM. Healthcare economics of bladder cancer: cost-enhancing and cost-reducing factors. *Current Opinion in Urology*. 2008; 18(5):533–539.
69. Otto W, Burger M, Fritsche H-M, i in. Photodynamic Diagnosis For Superficial Bladder Cancer: do All Risk-Groups Profit Equally From Oncological and Economic Long-Term Results?. *Clinical Medicine. Oncology*. 2009; 3:53–58.
70. Rink M, Babjuk M, Catto JWF, i in. Hexyl aminolevulinic acid-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.
71. Sievert KD, Amend B, Nagele U, i in. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs?. *World Journal of Urology*. 2009; 27(3):295–300.
72. 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(6 Pt B):E209–215.
73. Stenzl A, Kruck S. Should photodynamic diagnosis be standard practice for bladder cancer?. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2009; 9(6):697–699.
74. Wong KA, Zisengue G, Athanasίου 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.

75. Yang M-G, Zhao X-K, Hou Y, i in. [Meta-analysis of fluorescence in situ hybridization and cytology for diagnosis of bladder cancer]. *Ai Zheng = Aizheng = Chinese Journal of Cancer*. 2009; 28(6):655–662.
76. 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.
77. Zaak D, Wieland WF, Stief CG, i in. Routine Use of Photodynamic Diagnosis of Bladder Cancer: Practical and Economic Issues. *European Urology Supplements*. 2008; 7(7):536–541.

14. ANEKS

14.1. Strategie wyszukiwania

14.1.1. Użyteczności stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w skonstruowanym modelu wykonano systematyczne przeszukanie bazy MEDLINE (przez Pubmed) oraz zasobów Internetu. W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy ograniczające populację do chorych na raka pęcherza moczowego oraz terminy pozwalające zawęzić poszukiwanie do badań oceniających jakość życia chorych. W tabelach poniżej zamieszczono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (Tabela 41) oraz zastosowaną strategię wyszukiwania (Tabela 42). Dodatkowo przeszukano bazę CEAR (*Cost Effectiveness Analysis Registry*) oraz zasoby Internetu (w sposób niesystematyczny, poprzez wyszukiwarkę Google). Główne przeszukanie przeprowadzono 10.04.2014, następnie doszukano nowych publikacji na dzień 18.09.2014

Tabela 41.
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień - użyteczności

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja ze zdiagnozowanym rakiem pęcherza moczowego. • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu. • Badanie przeprowadzone w populacji rasy białej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. • Jakość życia uwzględniona w badaniu, jako pierwszorzędowy punkt końcowy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących jakości życia. • Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – specjalizowane. • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu.

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanu zdrowia wśród osób z rakiem pęcherza moczowego w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#1	"Bladder cancer"	22136
#2	"Urinary Bladder Neoplasm"	26
#3	"Bladder Neoplasms"	43997
#4	"Bladder Neoplasm"	155
#5	"Bladder Tumors"	4314
#6	"Bladder Tumor"	3711
#7	"Urinary Bladder Cancer"	1172

Lp.	Słowa kluczowe*	Liczba odnalezionych rekordów
#8	"Malignant Tumor of Urinary Bladder"	1
#9	"Bladder Cancers"	1589
#10	(((((("Bladder cancer") OR "Urinary Bladder Neoplasm") OR "Bladder Neoplasms") OR "Bladder Neoplasm") OR "Bladder Tumors") OR "Bladder Tumor") OR "Urinary Bladder Cancer") OR "Malignant Tumor of Urinary Bladder") OR "Bladder Cancers"	49820
#11	utility	121851
#12	utilities	4307
#13	quality of life	229938
#14	HRQOL	8132
#15	QALY	10147
#16	((utility) OR utilities) OR quality of life) OR HRQOL) OR QALY	347763
#17	((((((((bladder cancer) OR Neoplasm, Urinary Bladder) OR Urinary Bladder Neoplasm) OR Neoplasms, Bladder) OR Bladder Neoplasms) OR Bladder Neoplasm) OR Bladder Tumors) OR Bladder Tumor) OR Urinary Bladder Cancer) OR Malignant Tumor of Urinary Bladder) OR Bladder Cancers)) AND (((utility) OR utilities) OR quality of life) OR HRQOL) OR QALY)	1294

Po weryfikacji na poziomie abstraktów, do dalszej analizy włączono 56 publikacji w postaci pełnych tekstów. Odnaleziono przy tym dwa przeglądy systematyczne podejmujące próbę identyfikacji publikacji dotyczących oceny jakości życia u chorych z rakiem pęcherza moczowego (Perlis 2014 [53] oraz Botteman 2003 [54]).

Celem przeglądu systematycznego Perlis 2014 [53] była identyfikacja najistotniejszych składowych związanych z jakością życia chorych na raka pęcherza moczowego. Do przeprowadzenia przeglądu wykorzystano bazy informacji medycznych takie jak: Medline, Embase, CINAHL oraz PsychInfo. Włączono badania opublikowane do stycznia 2013 roku. Przeanalizowano 170 pełnych tekstów publikacji, przy czym nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej użyteczności stanów zdrowia w populacji z rakiem pęcherza moczowego.

Celem przeglądu literatury Botteman 2003 [54] była poprawa zrozumienia wpływu raka pęcherza moczowego na jakość życia chorych. W publikacji przedstawiono również narzędzia użyte do oceny jakości życia w analizowanym schorzeniu. Przeszukano 13 baz informacji medycznej (w tym: Medline, PsychINFO, bazę przeglądów Cochrane, bazę abstraktów ISPOR). Do analizy włączono 35 pełnych tekstów, z czego 29 zostało opublikowanych po 1989 roku. Jakość życia w odnalezionych badaniach oceniana była oddzielnie na wielu płaszczyznach (w tym wpływ terapii BCG, wpływ raka pęcherza moczowego na funkcje seksualne oraz problemy z oddawaniem moczu). Ocena jakości życia miała jednak jedynie charakter opisowy i nie dawała możliwości przeliczenia na użyteczności stanów zdrowia.

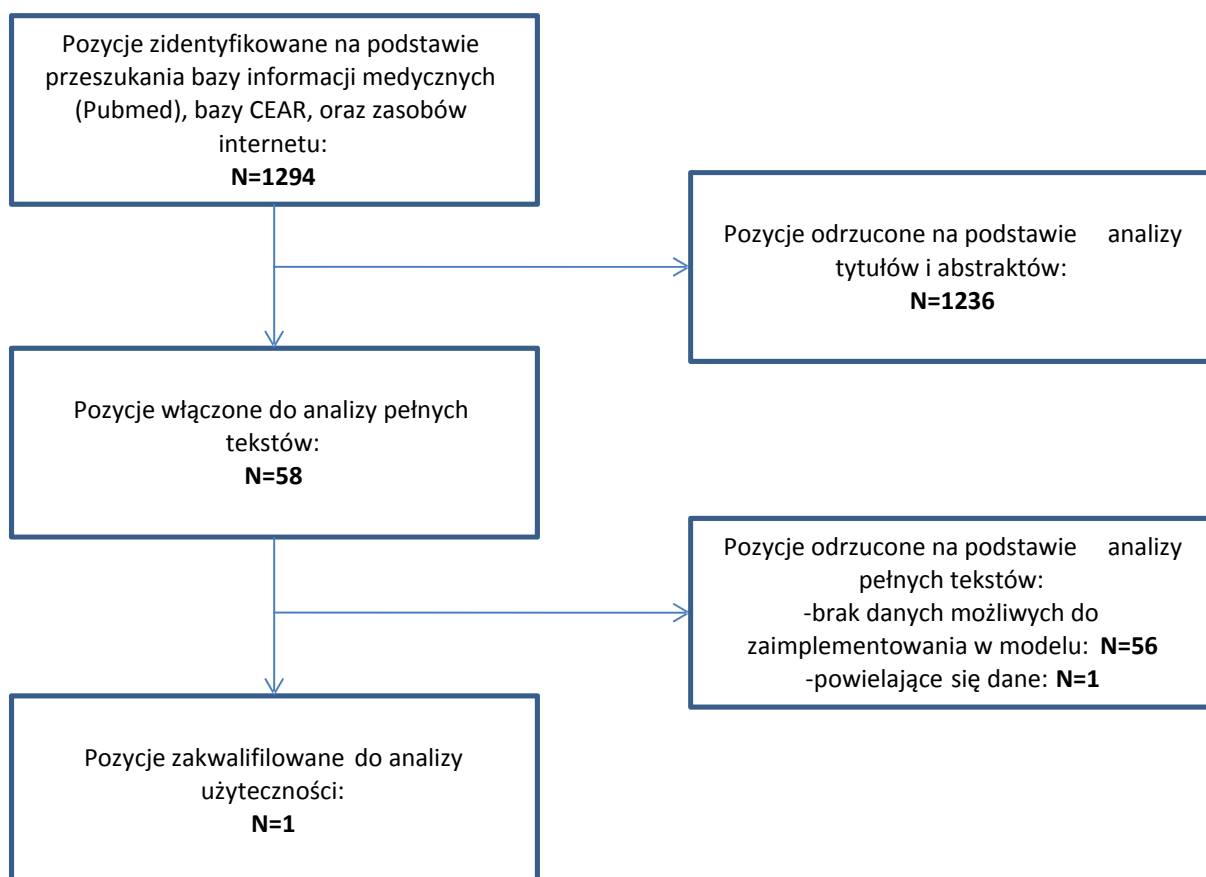
W kolejnym kroku podjęto dalszą próbę odnalezienia badania oceniającego jakość życia pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, w którym ocenie podlegałyby użyteczności stanów zdrowia. W tym

celu przeanalizowano pozostałe odnalezione publikacje. Nie odnaleziono badania oceniającego wartości użyteczności w rozważanej populacji chorych spełniające kryteria włączenia do analizy.

Odnaleziono natomiast dwie publikacje (analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z rakiem pęcherza moczowego), w których poruszono problem braku dostępności użyteczności dla pożądaných stanów zdrowia (Kulkarni 2007 [22], Kulkarni 2009 [37]). Opisane w obu publikacjach wartości oparte były na tych samych źródłach danych, wobec czego jedną z publikacji odrzucono z dalszej analizy.

Poniżej zamieszczono schemat włączania publikacji do analizy.

Rysunek 9
Schemat włączania publikacji do analizy użyteczności



14.1.2. Analizy kosztów-użyteczności

Aby zidentyfikować publikacje dotyczące przeprowadzonych analiz ekonomicznych zastosowania analizowanych interwencji w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego publikacji wtórnych w bazach MEDLINE. Główne przeszukanie przeprowadzono 10.04.2014, następnie doszukano nowych publikacji na dzień 18.09.2014

W celu wyboru publikacji, które najpełniej odzwierciedlałyby założoną tematykę i formę badań przyjęto kryteria włączenia/ wykluczenia, które zastosowano na etapie czytania abstraktów, a następnie na

etapie analizy pełnych tekstów publikacji. Powyższe kryteria przedstawiono poniżej w tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji docelowej analizy

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, • Interwencja oceniana: cystoskopia w świetle białym, cystoskopia fluorescencyjna- diagnostyka fotodynamiczna, TURBT w świetle niebieskim • Modele ekonomiczne, • Dostęp do pełnych publikacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena historii naturalnej choroby lub inne, nie związane z diagnostyką punkty końcowe • Nie uwzględnienie w ocenie ekonomicznej metod diagnostyki tj.: cystoskopia w świetle białym, cystoskopia fluorescencyjna- diagnostyka fotodynamiczna, TURBT w świetle niebieskim • Nie uwzględnienie preparatów zawierających aminolewulinian heksylu • Badania obserwacyjne, rejestry, abstrakty, komentarze

Strategia przeszukania opracowań wtórnych dotyczących modeli ekonomicznych wykonanych dla diagnostyki oraz leczenia raka pęcherza moczowego, obejmującej cystoskopię lub TURBT w świetle białym lub cystoskopię fluorescencyjną lub TURBT w świetle niebieskim (z zastosowaniem preparatu – hexaminolewulinate (HAL)) przedstawiona jest w tabeli poniżej (Tabela 44).

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania doniesień wtórnych dotyczących analiz ekonomicznych dotyczących diagnostyki raka pęcherza moczowego w bazie Medline

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników*
1	„bladder cancer”	21271
2	„urinary bladder cancer”	1134
3	„urinary bladder carcinoma”	508
4	„bladder carcinoma”	5191
5	„non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)”	240
6	„muscle invasive bladder cancer”	1521
7	(((((“bladder cancer”) OR “urinary bladder cancer”) OR “urinary bladder carcinoma”) OR “bladder carcinoma”) OR “non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)”) OR “muscle invasive bladder cancer”	25073
8	„photodynamic diagnosis”	284
9	„photodynamic diagnostics”	26
10	„Urinary Bladder Neoplasms”	43024
11	„Photosensitizing Agents”	33868
12	„Blue light”	5049
13	„Fluorescence”	316359
14	„Hexaminolewulinate”	70
15	„Hexvix-guided fluorescence cystoscopy”	5
16	„Hexvix”	35

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników*
17	„blue-light cystoscopy”	19
18	(((((("photodynamic diagnosis") OR"photodynamic diagnostics") OR"Urinary Bladder Neoplasms") OR"Photosensitizing Agents") OR"Blue light") OR"Fluorescence") OR"Hexaminolevulinate") OR"Hexvix-guided fluorescence cystoscopy") OR"Hexvix") OR"blue-light cystoscopy"	392174
19	economic	677359
20	cost-benefit	76212
21	„cost benefit”	62395
22	cost-consequences	211
23	„cost consequences”	211
24	cost-minimisation	201
25	„cost minimisation”	201
26	cost-minimization	656
27	„cost minimization”	656
28	„cost effectiveness”	34853
29	cost-effectiveness	84823
30	cost-utility	2474
31	„cost utility”	2474
32	economic*	497167
33	economical	15472
34	economics	598108
35	(((((("economic) OR cost-benefit) OR"cost benefit") OR cost-consequences) OR"cost consequences") OR cost-minimisation) OR"cost minimisation") OR cost-minimization) OR"cost minimization") OR"cost effectiveness") OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR"cost utility") OR economic*) OR economical) OR economics	723885
36	(((((("bladder cancer") OR"urinary bladder cancer") OR"urinary bladder carcinoma") OR"bladder carcinoma") OR"non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)") OR"muscle invasive bladder cancer")) AND ((((((("photodynamic diagnosis") OR"photodynamic diagnostics") OR"Urinary Bladder Neoplasms") OR"Photosensitizing Agents") OR"Blue light") OR"Fluorescence") OR"Hexaminolevulinate") OR"Hexvix-guided fluorescence cystoscopy") OR"Hexvix") OR"blue-light cystoscopy")) AND ((((((("economic) OR cost-benefit) OR"cost benefit") OR cost-consequences) OR"cost consequences") OR cost-minimisation) OR"cost minimisation") OR cost-minimization) OR"cost minimization") OR"cost effectiveness") OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR"cost utility") OR economic*) OR economical) OR economics)	256
37	(((((("bladder cancer") OR"urinary bladder cancer") OR"urinary bladder carcinoma") OR"bladder carcinoma") OR"non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)") OR"muscle invasive bladder cancer")) AND ((((((("photodynamic diagnosis") OR"photodynamic diagnostics") OR"Urinary Bladder Neoplasms") OR"Photosensitizing Agents") OR"Blue light") OR"Fluorescence") OR"Hexaminolevulinate") OR"Hexvix-guided fluorescence cystoscopy") OR"Hexvix") OR"blue-light cystoscopy")) AND ((((((("economic) OR cost-benefit) OR"cost benefit") OR cost-consequences) OR"cost consequences") OR cost-minimisation) OR"cost minimisation") OR cost-minimization) OR"cost minimization") OR"cost effectiveness") OR cost-effectiveness) OR cost-utility) OR"cost utility") OR economic*) OR economical) OR economics)	266**

*Filters: Humans; Field: Title/ Abstract

**aktualizacja na dzień 18.09.2014

Przeszukano również inne bazy publikacji medycznych (CEAR, CRD, DARE, NHS, HTA, ISPOR) za pomocą słów kluczowych opisanych w tabeli poniżej (Tabela 45). Wyodrębniono dodatkowo 17 publikacji, w tym 4 już wcześniej odnalezione.

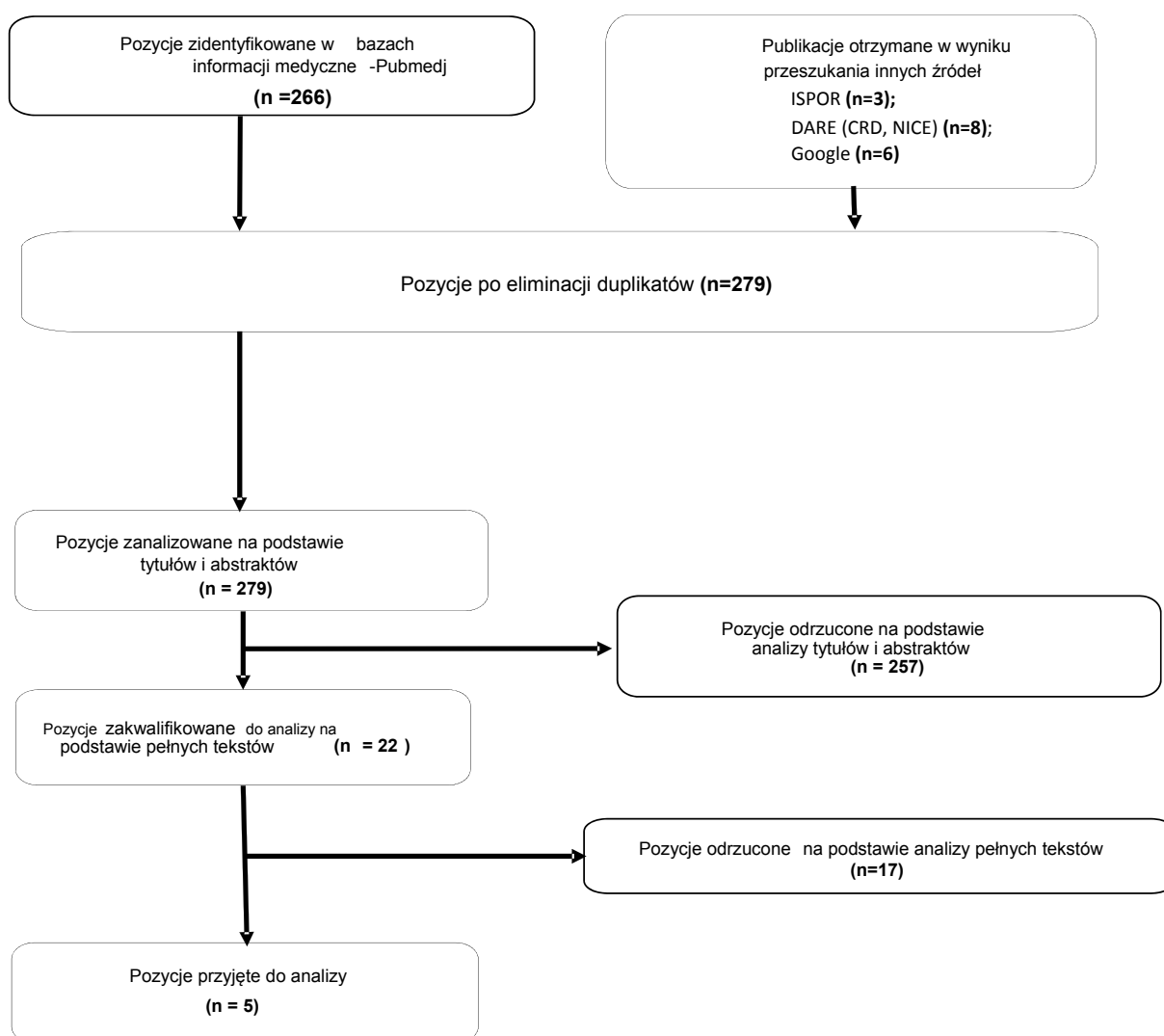
Tabela 45.
Liczba odnalezionych publikacji z innych źródeł

Baza	Słowo kluczowe	Liczba doniesień odnalezionych	Liczba doniesień spełniających kryteria wyszukiwania
CEAR	bladder cancer	4	0
CRD (DARE, NHS, HTA)	bladder cancer AND Photosensitizing Agents/ Fluorescence AND bladder cancer/ bladder cancer AND Hexaminolevulinate	18	8
ISPOR	Hexaminolevulinate AND Cancer AND Cost Studies (CS)	5	3*
Google	bladder cancer AND Photosensitizing Agents/ Fluorescence AND bladder cancer/ bladder cancer AND Hexaminolevulinate	-	6

*jedynie w formie abstraktów

Poniżej przedstawiono metodę (Rysunek 10) przeprowadzenia przeszukania baz publikacji medycznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych i analizowanych w postaci abstraktów i pełnych tekstów.

Rysunek 10.
Schemat przeszukania baz publikacji medycznych



W wyniku przeprowadzonego przeszukania wyodrębniono 6 analiz ekonomicznych przeprowadzonych dla populacji docelowej analizy. Poniżej w tabeli (Tabela 46) skompilowano podstawowe dane oraz wybrane wyniki odnalezionych publikacji analiz ekonomicznych.

Tabela 46.
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących porównania cystoskopii fluorescencyjnej raka pęcherza moczowego z innymi metodami diagnostycznymi w przypadku pacjentów z rakiem pęcherza moczowego

Autor	Tytuł	Interwencja	Populacja	Model	Punkty końcowe	Perspektywa/ Dł. cyklu/ horyzont czasowy	Dyskontowanie	Użyteczności - źródło	Kraj	Wyniki
Garfield 2013 [55]	The cost-effectiveness of blue light cystoscopy in bladder cancer detection: United States projections based on clinical data showing 4.5 years of follow up after a single hexaminolevulinate hydrochloride instillation.	Cystoskopia i TURBT w świetle białym, cystoskopia fluorescencyjna-diagnostyka fotodynamiczna (hexaminolevulinate (HAL))	nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	Drzewo decyzyjne	Koszt, użyteczność	płatnika (refundacja) / 5 lat	brak danych	Stenzl 2010 [56]	USA	Cystoskopia fluorescencyjna: Koszt:25,921 \$, QALY: 4,9; Cystoskopia w świetle białym: Koszt: 30,581\$, QALY 4,4
Malmstrom 2009 [57]	Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinate: analysis of health economic impact in Sweden	Cystoskopia i TURBT w świetle białym, cystoskopia fluorescencyjna-diagnostyka fotodynamiczna (hexaminolevulinate (HAL)),	Pacjenci z inwazyjnym oraz nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, dodatkowo podział na trzy grupy (NMIBC, Medium risk, High risk)	Drzewa decyzyjne dla każdej z analizowanych podgrup pacjentów	Koszty, redukcja nawrotów	płatnika/ 1 rok		brak danych	Szwecja	Roczne koszty (średnia dla wszystkich grup niezależnie od stopnia zaawansowania raka):WLC: 71 191 204 SEK; HAL: 69 869 488.Przeprowadzone cystektomie: WLC: 52; HAL 29; Przeprowadzone TURB: WLC: 2446, HAL:2266; Monitoring
Marteau 2013 [58]	Cost-Effectiveness of the Optical Imaging Agent Hexaminolevulinatefor Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer	Cystoskopia i TURBT w świetle białym, cystoskopia fluorescencyjna-diagnostyka fotodynamiczna (hexaminolevulinate (HAL)), Opieka standardowa	Pacjenci NMIBC - wiek startowy kohorty 67 lat	Drzewo decyzyjne / kohortowy model markowa	QALY, ICER, redukcja konieczności TURBT, koszty, LYG	płatnika (NHS)/ 3 miesiące/ dożywni	0,035	Kulkarni 2007 [22], Grossmanet 2012 [59], Stenzl 2010 [56], Hermann 2011 [60]	Anglia i Walia	WLC: Koszty=35,582£ LYG=10,76, QALYs= 7,82; HAL-BLC: Koszty=34,191£, LYG=10,79, QALYs= 7,88

Autor	Tytuł	Interwencja	Populacja	Model	Punkty końcowe	Perspektywa/ Dł. cyklu/ horyzont czasowy	Dyskontowanie	Użyteczności - źródło	Kraj	Wyniki
Thompson 2006 [61](Malmstrom 2009)	Hexvix fluorescence cystoscopy for non-invasive bladder cancer diagnosis: analysis of budget impact on the Swedish health service	Cystoskopia i TURBT w świetle białym, cystoskopia fluorescencyjna-diagnostyka fotodynamiczna (hexaminolewulinat (HAL))	Pacjenci zostali podzieleni na cztery grupy ryzyka: wysokiego ryzyka T1 ± Cis-(9% pacjentów NIBC) i wysokiego ryzyka Ta (6%), średniego ryzyka (35%) i niskiego ryzyka (50%) Pacjenci podzieleni na grupy ryzyka – na podstawie wielkości, stadium nowotworu oraz obecności CIS (25% High risk, 50% Medium risk, 25% Low risk) – podział oparto o wytyczne EAU	Drzewo decyzyjne/ 3 miesiące/ 1 rok	Liczba powtórnych cystektomii, powtórnych TURBT, powtórnych cystoskopii, koszty	płatnika	brak danych	brak danych	Szwecja	Roczne koszty (średnia dla wszystkich grup niezależnie od stopnia zaawansowania raka):WLC: 71 19 (SEK mn.); HAL: 69 87 Przeprowadzone Cystektomie:WLC: 52; HAL 29; Przeprowadzone TURBT: WLC: 2446, HAL:2266; Monitoring
Życzynski 2006 [62] abstrakt	Hexvix® fluoroscence cystoscopy for non-invasive bladder cancer management: an economic model of the impact on healthcare cost in the UK	Cystoskopia i TURBT w świetle białym, cystoskopia fluorescencyjna-diagnostyka fotodynamiczna (hexaminolewulinat (HAL))	Pacjenci podzieleni na grupy ryzyka – na podstawie wielkości, stadium nowotworu oraz obecności CIS (25% High risk, 50% Medium risk, 25% Low risk) – podział oparto o wytyczne EAU	Drzewo decyzyjne	Liczba powtórnych cystektomii, TURBT, Cystoskopie, Koszty, Przeżycie wolne od nawrotów (DFD)	płatnika	brak danych	brak danych	Wielka Brytania	Liczba cystektomii: HAL:459, WLC: 561; TURBTs: HAL:15.204, WLC: 15.882; Średnie koszty niezależnie od grupy: WLC: 70 764 880, HAL (różnica inkrementalna: 2 769 712 Liczba DFD: WLC: 5 318 190, HAL (różnica inkrementalna): 211 106

WLC – (z ang. White Light Cystoscopy) – cystoskopia w świetle białym,
 HAL – (z ang. Hexaminolevulinat) - cystoskopia fluorescencyjna,
 DFD – (z ang. disease free days) - przeżycie wolne od nawrotów,
 TURBT - (z ang. Transurethral resection of the bladder) – przezcewkowa resekcja pęcherza,
 LYG - (z ang. Life Years Gained) – Uzyskane lata życia,
 QALY - (z ang. quality-adjusted life year) – liczba lat życia skorygowana jego jakością

Poniżej w tabeli (Tabela 47) przedstawiono publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia.

Tabela 47.
Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów

Autor	Tytuł	Powód odrzucenia
Burger 2007 [31]	Photodynamic Diagnostics and Noninvasive Bladder Cancer: Is It Cost-Effective in Long-Term Application? A Germany-Based Cost Analysis	Analiza prospektywna – badanie obserwacyjne kosztów i efektywności
Dindyal 2013 [63]	The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer	Przegląd metod , skuteczności i kosztów - ogólne informacje
Gayed 2013 [64]	Cost-Effectiveness of Fluorescence In Situ Hybridization in Patients with Atypical Cytology for the Detection of Urothelial Carcinoma	Analizowany inny preparat diagnostyczny (Fluorescencyjna hybrydyzacja In situ UroVysion)
Green 2012 [65]	Cost-effective treatment of low-risk carcinoma not invading bladder muscle	Populacja nie zgodna z kryteriami włączenia – badanie pacjentów poddanych chemioterapii oraz jej wpływu na leczenie
Lotan 2006 [66]	Should We Screen for Bladder Cancer in a High-Risk Population?	Ocena efektywności badań przesiewowych
Mowatt 2010 [25]	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.	Analizowane inne metody diagnostyki: FISH, ImmunoCyt, NMP22
Mowatt 2011 [67]	Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis.	Przegląd systematyczny badań RCT
Noyes 2008 [68]	Healthcare economics of bladder cancer: cost-enhancing and cost-reducing factors	Ocena kosztów różnych metod leczenia – brak modelu i analizy ekonomicznej.
Otto 2009 [69]	Photodynamic Diagnosis For Superficial Bladder Cancer: do All Risk-Groups Profit Equally From Oncological and Economic Long-Term Results?	Inna niż założona w kryteriach włączenia metoda diagnostyki (5-aminoewulinic acid photodynamic therapy)
Rink 2013 [70]	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	Przegląd systematyczny badań RCT
Sievert 2009 [71]	Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs?	Porównanie kosztów – brak modelu ekonomicznego
Shen 2012 [72]	Effects of fluorescent light-guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis	Przegląd systematyczny badań RCT
Stenzl 2009 [73]	Should photodynamic diagnosis be standard practice for bladder cancer?	Ogólne informacje o metodzie diagnostyki
Wong 2013 [74]	Outpatient laser ablation of non-muscle invasive bladder cancer: is it safe, tolerable and cost-effective?	Inna niż założona w kryteriach włączenia metoda diagnostyki - ogólne informacje
Yang 2009 [75]	Meta-analysis of fluorescence in situ hybridization and cytology for diagnosis of bladder cancer	Metaanaliza badań klinicznych
Yuan 2013 [76]	Therapeutic Outcome of Fluorescence Cystoscopy Guided Transurethral Resection in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Metaanaliza badań klinicznych
Zaak 2008 [77]	Routine Use of Photodynamic Diagnosis of Bladder Cancer: Practical and Economic Issues	Ogólne informacje o metodzie diagnostycznej i kosztach – brak analizy ekonomicznej

14.2. Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej

Tabela 48.
Zestawienie parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej

Charakterystyka początkowa pacjentów			
Wariant analizy	Wiek	Odsetek mężczyzn	
Analiza podstawowa	67 lat	77,8%	
Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego nawrotu w kolejnych latach			
Rok	Niskie ryzyko nawrotu [%]	Średnie ryzyko nawrotu [%]	Wysokie ryzyko nawrotu [%]
1	15	26	39
2	10	13	11
3	5	6	6
4	8	5	2
5	7	5	3
6	7	5	4
7	7	5	4
8	7	5	4
9	7	5	4
10	7	5	4
11	7	5	4
12	7	5	4
13	7	5	4
14	7	5	4
15 plus	7	5	4

Roczne prawdopodobieństwo nawrotu, progresji oraz zgonu z powodu nowotwory w podziale na grupy ryzyka									
Rok	Prawdopodobieństwo nawrotu [%]			Prawdopodobieństwo progresji [%]			Prawdopodobieństwo zgonu z powodu nowotworu [%]		
	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko
1	15,00	26,00	39,00	0,00	0,40	8,00	0,00	0,40	1,00
2	10,75	16,38	21,92	0,00	0,80	5,00	0,00	0,00	3,00
3	6,71	10,62	14,42	0,00	0,60	3,00	0,00	0,30	1,00
4	8,31	8,37	9,39	0,00	0,80	1,00	0,00	0,30	2,00
5	7,78	7,49	7,24	0,00	1,00	2,00	0,00	0,00	2,00
6	7,81	7,14	6,67	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
7	7,74	7,00	6,49	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
8	7,76	6,94	6,47	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
9	7,76	6,92	6,49	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
10	7,76	6,91	6,51	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
11	7,76	6,90	6,53	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
12	7,76	6,90	6,53	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
13	7,76	6,90	6,54	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
14	7,76	6,90	6,54	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00
15 plus	7,76	6,90	6,54	0,00	0,80	2,00	0,00	0,20	2,00

Wykorzystane w analizie współczynniki ryzyka względnego dla porównania PDD vs WLD w odniesieniu do nawrotów choroby	
Grupa ryzyka	RR [95% CI]
	Analiza podstawowa
Grupa niskiego ryzyka	0,70 [0,55; 0,89]
Grupa średniego ryzyka	0,70 [0,55; 0,89]
Grupa wysokiego ryzyka	0,70 [0,55; 0,89]

Początkowy rozkład kohorty w modelu		
Grupa ryzyka	Ramię z interwencją	Ramię z komparatorem
Niskie ryzyko	21,5%	20,35%
Średnie ryzyko	65,0%	66,15%
Wysokie ryzyko	13,5%	13,50%

PPV dla porównania zabiegów PDD z zabiegami WLD – wartości uwzględnione w analizie					
Rodzaj zmian nowotworowych	PPV				
	PDD		WLD		
Analiza podstawowa	87%		72%		
Dodatkowe założenia					
Parametr	Wartość		Źródło		
Względne ryzyko progresji u nieleczonych chorych vs u leczonych chorych	2,56		Millan-Rodriguez 2000 [27]		
prawdopodobieństwo przejścia z grupy umiarkowanego ryzyka do grupy wysokiego ryzyka po nawrocie	0,335		Opinia eksperta		
Odsetek chorych po progresji, u których wystąpiło stadium przerzutów odległych	0,25		Założenie na podstawie wytycznych		
Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu					
Stan zdrowia	Użyteczność	Spadek użyteczności		Źródło	
Użyteczność bazowa (nieinwazyjny rak pęcherza moczowego)	0,798	-		EQ-5D indeks dla populacji Polski [38]	
Przerzuty nowotworowe	0,436	-		Kulkarni 2007 [22]	
Cystektomia	-	0,17		Kulkarni 2007 [22]	
TURBT w świetle białym	-	0,1		Kulkarni 2007 [22]	
TURBT w świetle niebieskim	-	0,1		Kulkarni 2007 [22]	
BCG	-	0,02		Kulkarni 2007 [22]	
Koszt preparatu Hexvix					
Nazwa handlowa	Substancja czynna	Opakowanie	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Hexvix	Hexylis aminolewulinatis hydrochloridum	8 mmol/l (1 zest. + fiol.rozp.)	██████████	██████████	██████████
Koszty procedur medycznych					
Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt punktu	Koszt procedury
L26	5.51.01.0011026	Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym	52	52 zł	2 704 zł
L22	5.51.01.0011022	Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka	304	52 zł	15 808 zł

Koszt wykonania cystoskopii przecewkowej						
Kod grupy	Kod procedury	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wycena punktu	Koszt procedury
Z105	57.32	5.31.00.0000105	Cystoskopia przecewkowa	20	8,59 zł*	171,80 zł
Koszt wykonania tomografii komputerowej						
Zakres	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia			Wartość punktowa świadczenia	
Tomografia komputerowa	5.03.00.0000070	badanie innej okolicy anatomicznej bez środka kontrastowego			30	
	5.03.00.0000095	badanie innej okolicy anatomicznej ze środkiem kontrastowym			40	
	5.03.00.0000071	innej okolicy anatomicznej bez i ze środkiem kontrastowym			45	
Średnia wartość punktowa					38,3	
Średnia wycena punktu					8,59 zł	
Koszt wykonania procedury					329,00 zł	
Koszt wlewu dopęcherzowej szczepionki BCG ponoszone przez płatnika publicznego (NFZ)						
Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy AOS	Wartość punktowa	Koszt punktu	Koszt procedury	
Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG	5.31.00.0000107	Z107	38	8,59 zł	326,51 zł	
Koszt całkowity neoadiuwantowej chemioterapii przed cystektomią						
Wariant analizy	Schemat stosowania			Koszt całkowity		
Analiza podstawowa	średni koszt schematu GC (3 cykle), schemat M-VAC (3 cykle)			6 107,45 zł		
Średnia cena za dawkę mitomycyny ważoną wielkością sprzedaży (za okres 01-07.2014)						
Preparat	Dawka	EAN	Sprzedaż mg w okresie 01-07.2014	Średnia ważona cena za mg	Średnia ważona cena za dawkę (40 mg)	
Mitomycin C Kyowa	10 mg	5909990098118	12 441,85	6,33 zł	253,12 zł	
Mitomycin C Kyowa	20 mg	5909990098217	31 430,08			
Koszt całkowity leczenia paliatywnego						
Wariant analizy	Schemat stosowania			Koszt całkowity		
Analiza podstawowa	koszt schematu GC (3 cykle)			5 916,83 zł		
Wyszczególnienie	Koszt różniący oszacowany na podstawie ankiet		Wskaźnik CPI 2013		Koszt różniący	
Amortyzacja sprzętu medycznego	51,15 zł		100,9		51,61 zł	
Pozostałe materiały medyczne	18,32 zł				18,48 zł	