



**ŻYWE CZĄSTKI BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN),
SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANY W LECZENIU
NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA
MOCZOWEGO**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, grudzień 2016

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	8
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	9
STRESZCZENIE	11
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	17
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	17
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	18
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	19
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO.....	20
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	22
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	22
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	23
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	25
2.9. SYNTEZA DANYCH	26
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	28
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	30
4.1. WSTĘP	30
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	30
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO.....	34
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	34
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE BADAŃ PIERWOTNYCH	73
5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH.....	74
5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH.....	90
5.2.3. PODSUMOWANIE ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO	102
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI	106
5.3.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI	107
5.3.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH	

BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI NA PODSTAWIE BADAŃ W KTÓRYCH RANDOMIZACJA NASTĘPOWAŁA PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA INDUKCYJNEGO BCG.....	130
5.3.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI	144
5.3.4. PODSUMOWANIE PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI	149
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII INDUKCYJNEJ + PODTRZYMUJĄCEJ BCG VS LECZENIE INDUKCYJNE BCG	150
5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII INDUKCYJNEJ + PODTRZYMUJĄCEJ BCG VS LECZENIE INDUKCYJNE BCG	155
5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII INDUKCYJNEJ + PODTRZYMUJĄCEJ BCG VS LECZENIE INDUKCYJNE BCG.....	158
5.4.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII INDUKCYJNEJ + PODTRZYMUJĄCEJ BCG VS LECZENIE INDUKCYJNE BCG	164
5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE DŁUGOŚCI TRWANIA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ BCG - 3 LATA LECZENIA VS 1 ROK TERAPII.....	166
5.5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE DŁUGOŚCI TRWANIA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ BCG - 3 LATA LECZENIA VS 1 ROK TERAPII.....	168
5.5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE DŁUGOŚCI TRWANIA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ BCG - 3 LATA LECZENIA VS 1 ROK TERAPII.....	170
5.5.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE DŁUGOŚCI TRWANIA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ BCG - 3 LATA LECZENIA VS 1 ROK TERAPII	171
6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BCG – RIVM (PRODUKT LECZNICZY BCG-MEDAC®).....	171
6.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O ZDARZENIACH/ DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	172
6.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA	177
6.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BCG – RIVM (PRODUKT LECZNICZY BCG-MEDAC®).....	187
7. DYSKUSJA	188
8. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	199

9.	WNIOSKI KOŃCOWE	202
10.	BIBLIOGRAFIA.....	204
11.	SPIS TABEL I SCHEMATÓW.....	221
12.	ANEKS	227
12.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	227
12.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	234
12.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	235
12.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH.....	236
12.5.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	280
12.6.	OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK.....	280
12.7.	OCENA NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	291
12.8.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE	292
12.9.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR	293
12.10.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	299
12.11.	WYNIKI GRAFICZNE PRZEPROWADZONYCH META-ANALIZ	300
12.12.	TABELE POMOCNICZE.....	304

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo do spraw Walki z Rakiem
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CIS	ang. <i>carcinoma in situ</i> ; Rak <i>in situ</i>
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CUETO	hiszp. <i>Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico</i> ; Hiszpańska grupa onkologów urologicznych
DFS	ang. <i>Disease-free interval</i> ; Przeżycie wolne od choroby
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> ; Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HR	Hazard względny
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MIBC	ang. <i>muscle invasive bladder cancer</i> ; Inwazyjny rak pęcherza moczowego (naciekający błonę mięśniową)

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
mITT	ang. <i>Modified Intention To Treat</i> ; Zmodyfikowana analiza ITT
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIH	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Narodowy Instytut Raka
NMIBC	ang. <i>non muscle invasive bladder cancer</i> ; Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego (nienaciekający błony mięśniowej)
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
NSAIDs	ang. <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> ; Niesterydowe leki przeciwzapalne
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytuczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RFS	ang. <i>Recurrence-free survival</i> ; Przeżycie wolne od nawrotu
RIVM, Tice, Connaught, Tice, Pasteur, Tokyo, RIVM, A. Frappier, Moreau	Szczepki bakterii BCG
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
RTG	rentgenogram
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
TCC	ang. <i>transitional cell carcinoma</i> ; Rak o pochodzeniu nabłonkowym

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
TNM	ang. <i>tumor, noduli, metastases</i> ; Klasyfikacja służąca ocenie zaawansowania klinicznego nowotworu
TURBT	ang. <i>transurethral resection of the bladder tumor</i> ; Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego
URLP	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [289]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego obejmującego: leczenie raka *in situ* oraz leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wielogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*. Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.
- Problem zdrowotny, zalecenia postępowania klinicznego, aktualną praktykę kliniczną, analizowane punkty końcowe opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.
- Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz wskazują, że zastosowanie zabiegu elektroresekcji przezcewkowej guza pęcherza moczowego (TURBT) z następującą dopęcherzową terapią uzupełniającą BCG jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne w zapobieganiu nawrotom choroby i zmniejszeniu ryzyka progresji u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego niż sam zabieg TURBT. Aktualizacja jednej z odszukanych meta-analiz wykazała, że zastosowanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samej indukcyjnej BCG prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu ($p < 0,05$) i przeżycia wolnego od progresji ($p < 0,05$) w analizowanej populacji pacjentów.
- Zidentyfikowane pierwotne badania kliniczne w których stosowano szczep BCG-RIVM pozwoliły na przeprowadzenie porównania tylko z jednym z wybranych komparatorów – innym szczepem BCG. Porównanie to, oparte na wynikach jednego badania RCT, wykazało zbliżoną efektywność obydwu analizowanych szczepów BCG (RIVM vs Tice), szczep RIVM był istotnie statystycznie skuteczniejszy niż Tice w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu, nie wykazano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby oraz ryzyka progresji.
- Wyniki pozostałych badań RCT wykazały, że po leczeniu uzupełniającym BCG-RIVM ryzyko nawrotu wynosiło od 25% do 53% podczas gdy ryzyko progresji od 0% do 12% w analizowanych okresach obserwacji, które znacznie różniły się od siebie w badaniach (mediana okresu obserwacji wynosiła od 47 miesięcy do 7,2 lat). W populacji chorych z rakiem *in situ* ryzyko nawrotu i progresji wynosiło odpowiednio 50% i 17% w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 7,2 lat.
- Ocena tolerancji leczenia uzupełniającego BCG oparta na wynikach badań randomizowanych i nierandomizowanych sugeruje zbliżony profil bezpieczeństwa szczepu BCG-RIVM do innych szczepów BCG stosowanych w analizowanym wskazaniu.
- Ponieważ nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG-RIVM względem samej indukcyjnej BCG-RIVM, jak również porównania leczenia uzupełniającego BCG-RIVM z jego brakiem (tylko obserwacja pacjentów po zabiegu TURBT), zdecydowano powyższe porównania oprócz o wyniki badań RCT raportowanych dla innych niż BCG-RIVM szczepów BCG. Podejście to uzasadnione jest brakiem wiarygodnych dowodów klinicznych sugerujących różnice w skuteczności leczenia pomiędzy poszczególnymi szczepami BCG w analizowanym wskazaniu.
- Wyniki włączonych pierwotnych badań RCT wskazują, że zastosowanie zabiegu TURBT z następującą dopęcherzową immunoterapią uzupełniającą BCG jest istotnie statystycznie skuteczniejsze w zapobieganiu nawrotom choroby niż

zastosowanie samego zabiegu TURBT bez dodatkowej interwencji, u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka.

- Porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samej indukcji BCG, oparte na wynikach badania RCT wykazało istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu i wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu wskutek zastosowania 18-miesięcznego leczenia podtrzymującego po indukcji względem samej 6-tygodniowej indukcji. Wyniki pozostałych badań wskazują na trend w kierunku redukcji ryzyka i progresji choroby wskutek zastosowania leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG względem samego leczenia indukcyjnego.
- Wydłużenie czasu trwania terapii uzupełniającej z 1. roku do 3 lat jest znamienne skuteczne w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu jedynie w subpopulacji pacjentów wysokiego ryzyka. W odniesieniu do chorych pośredniego ryzyka, wydłużenie leczenia uzupełniającego z roku czasu do 3 lat, nie prowadziło do istotnej statystycznie poprawy skuteczności leczenia.
- Porównanie profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji nie było możliwe, gdyż w randomizowanych badaniach pierwotnych nie raportowano ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych. Przeprowadzona meta-analiza wyników wykazała korzystniejszy profil bezpieczeństwa stosowania samej terapii indukcyjnej BCG, w porównaniu do leczenia uzupełniającego BCG w schemacie indukcja + podtrzymanie.
- Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa wskazuje, że działania/zdarzenia niepożądane w trakcie trwania leczenia bakteriami BCG występują często, ale są na ogół łagodne i mają charakter przemijający. Działania/zdarzenia niepożądane ulegają nasileniu proporcjonalnie do liczby dawek. Bolesne oddawanie moczu i częstomocz są częstymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi towarzyszącymi terapii dopęcherzowej BCG. Objawy grypopodobne, takie jak niska gorączka i złe samopoczucie zwykle trwają w okresie od 24 do 48 godzin. W rzadkich przypadkach może wystąpić zapalenie stawów, ból stawów oraz wysypka skórna. Ciężkie, ogólnoustrojowe zakażenia lub reakcje związane z podaniem bakterii BCG zdarzają się rzadko. W przypadku urazu podczas podawania bakterii BCG może wystąpić posocznica z możliwym wstrząsem septycznym.
- **Podsumowując, na podstawie dostępnych dowodów naukowych należy wnioskować o udokumentowanej, wysokiej skuteczności klinicznej leczenia uzupełniającego BCG po zabiegu TURBT u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka. Najwyższą skuteczność leczenia uzyskuje się w wyniku zastosowania terapii indukcyjnej z następującym leczeniem podtrzymującym, którego długość trwania uzależniona jest od indywidualnej oceny ryzyka nawrotu i progresji choroby pacjenta oraz tolerancji stosowanego leczenia. Wysoką skuteczność leczenia uzupełniającego z zastosowaniem szczepu BCG-RIVM w analizowanym wskazaniu potwierdzają wyniki badań RCT i badań nierandomizowanych. Jak dotychczas, brak wiarygodnych dowodów klinicznych pozwalających wnioskować o przewadze któregośkolwiek szczepu BCG w leczeniu uzupełniającym pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

- ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego BCG-medac[®] [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego obejmującego: leczenie raka *in situ* oraz leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*.

Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla doboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [290],
- analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [287], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [288] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [289],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, wiarygodność pozostałych badań została określona na podstawie skali NOS (badania obserwacyjne z grupą kontrolną), skali NICE (badania prospektywne jednoramienne) oraz skali AMSTAR (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego StatsDirect[®].

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano randomizowane, jak i nierandomizowane badania kliniczne oraz opracowania (badania) wtórne dotyczące oceny efektów klinicznych produktu leczniczego BCG-medac[®] [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] stosowanego w immunoterapii raka pęcherza moczowego.

Ostatecznie w niniejszej analizie uwzględniono:

- 16 opracowań wtórnych (8 meta-analiz [1]-[2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9] i 8 przeglądów systematycznych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]) dotyczących immunoterapii BCG u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego,
- 10 badań pierwotnych w których stosowano szczep BCG-RIVM (4 badania randomizowane [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34] i 6 badań nierandomizowanych [35], [36], [37]-[38], [39], [40], [41]-[42]),
- 8 badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji (brak stosowania terapii uzupełniającej BCG) [43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61],

- 8 badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii uzupełniającej (leczenie podtrzymujące) BCG względem braku interwencji – w badaniach tych randomizacja następowała po ukończeniu leczenia BCG w ramach indukcji u wszystkich pacjentów [62], [63], [64], [65], [66],
- 4 badania RCT pozwalające na bezpośrednie porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG [67], [68], [69], [70],
- 1. badanie dotyczące porównania 3-letniej terapii podtrzymującej BCG względem rocznej terapii podtrzymującej BCG [71]-[73],
- 5 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego BCG w analizowanym wskazaniu [74], [75], [76], [77], [78].

Zidentyfikowane badania pierwotne wykazywały dużą heterogeniczność w odniesieniu do metodyki (schemat podań, droga podania, charakterystyka pacjentów, okres leczenia i obserwacji, postępowanie z pacjentami w momencie nawrotu choroby, liczebność grup, definicja punktów końcowych oraz stadium zaawansowania/złośliwości choroby determinująca przydział do grup ryzyka), co uniemożliwiło przeprowadzenie meta-analizy w zakresie skuteczności klinicznej.

Opracowania (badania) wtórne

Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz wskazują, że:

- TURBT (elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego) w połączeniu z dopęcherzową terapią uzupełniającą BCG istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu do samego zabiegu TURBT, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego (stadium Ta i T1) [1]-[2], [3],
- dopęcherzowa terapia uzupełniająca BCG istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji po zabiegu TURBT w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego [6],
- najbardziej optymalnym i prowadzącym do uzyskania najlepszych efektów terapeutycznych schematem stosowania BCG jest podawanie leku w standardowym dawkowaniu podczas terapii podtrzymującej będącej kontynuacją indukcji (pod względem dobrej tolerancji leczenia) [5].

Możliwa był aktualizacja tylko jednej zidentyfikowanej meta-analizy dotyczącej oceny optymalnego schematu uzupełniającej terapii dopęcherzowej BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego [5]. Przeprowadzona przez Autorów analizy klinicznej aktualizacja wykazała, że zastosowanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samej indukcji BCG prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu ($p < 0,05$) i przeżycia wolnego od progresji ($p < 0,05$) w analizowanej populacji pacjentów.

Wyniki meta-analiz w zakresie wpływu dawki na efekty kliniczne są heterogeniczne i wskazują na: wyższą skuteczność i gorszy profil bezpieczeństwa pełnodawkowej terapii BCG [7], lub porównywalną skuteczność przy gorszym [8] lub porównywalnym [9] profilu bezpieczeństwa pełnej dawki BCG w porównaniu z niepełnymi dawkami leku. Wynik włączonego do analizy klinicznej badania RCT również sugeruje, że niższa dawka BCG może obniżyć skuteczność leczenia uzupełniającego [71].

Badania pierwotne

Wyniki badań RCT i nonRCT dotyczących stosowania szczepu BCG-RIVM w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego

Skuteczność kliniczna

Na podstawie zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych możliwe było przeprowadzenie porównania tylko z jednym wybranym komparatorem - innym niż RIVM szczepem BCG (szczep BCG-Tice). Wykazano, że terapia indukcyjna BCG-RIVM prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia ryzyka nawrotu w porównaniu do leczenia indukcyjnego BCG-Tice w populacji chorych z rakiem brodawczakowatym, w średnim okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby ($p = 0,07$) oraz ryzyka progresji [18]-[26].

W pozostałych zidentyfikowanych badaniach RCT leczenie BCG porównywano ze schematami terapeutycznymi nie wybranymi na komparatory w niniejszej analizie klinicznej (np. z mitomycyną C). Wyniki tych badań klinicznych wskazują, że po leczeniu uzupełniającym BCG-RIVM ryzyko nawrotu wynosiło od 25% do 53% podczas gdy ryzyko progresji od 0% do 12% w analizowanych okresach obserwacji, które znacznie różniły się od siebie w badaniach (mediana okresu obserwacji wynosiła od 47 miesięcy do 7,2 lat). W populacji chorych z rakiem *in situ* ryzyko nawrotu i progresji wynosiło odpowiednio 50% i 17% w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 7,2 lat [27]-[31], [32]-[33], [34].

Odsetek pacjentów, u których raportowano nawrót lub progresję choroby po leczeniu uzupełniającym BCG-RIVM w badaniach nierandomizowanych mieścił się w zakresie raportowanym w badaniach randomizowanych. Trzy i pięcioletnie przeżycie pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka (pierwotny guz w stadium T1G3) leczonych roczną terapią uzupełniającą BCG wynosiło odpowiednio 100% i 92,7% [35], [36].

Profil bezpieczeństwa

Analiza profilu bezpieczeństwa oparta na wynikach randomizowanych badań klinicznych wykazała, że podczas leczenia BCG-RIVM bakteryjne i chemiczne zapalenie pęcherza moczowego występowało u odpowiednio 12%-26% i 19%-72% chorych, podczas gdy ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane u 18%-52% pacjentów. Konieczność zaprzestania leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii uzupełniającej BCG-RIVM dotyczyła 2%-8% chorych. Reakcje alergiczne raportowane były u 2%-3% chorych, bolesne oddawanie moczu u 17%, krwimocz u 12%, a gorączka u 9% chorych [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34]. Wykazano, że spośród analizowanych działań/zdarzeń niepożądanych jedynie objawy grypopodobne występowały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej w grupie leczonej szczepem BCG-RIVM niż BCG-Tice [18]-[26].

Uwzględniając wynik nierandomizowanego badania [41]-[42] dotyczącego porównania profilu bezpieczeństwa różnych szczepów BCG (szczep RIVM, Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur) można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem poszczególnych szczepów BCG w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG w analizowanym wskazaniu.

Wyniki badań RCT dotyczących stosowania innego niż RIVM szczepu BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego

Nie odnaleziono jakichkolwiek badań pozwalających na porównanie bezpośrednio terapii indukcyjnej + podtrzymującej względem samej indukcji BCG-RIVM oraz leczenia BCG-RIVM vs brak interwencji. Zidentyfikowane badania w których stosowano szczep BCG-RIVM pozwoliły na przeprowadzenie porównania z jednym tylko schematem leczenia wybranym na komparator dla wnioskowanej interwencji - z innym szczepem BCG który stanowiło BCG-Tice. Porównanie to oparte zostało na jednym tylko badaniu i dotyczyło niewielkiej liczby punktów końcowych. W związku z powyższym, w niniejszej analizie zdecydowano o przedstawieniu również wyników randomizowanych badań klinicznych (o najwyższej wiarygodności), które dotyczyły porównania innych niż RIVM szczepów BCG z wybranymi komparatorami – brakiem interwencji (tylko obserwacja pacjentów) oraz zastosowaniem immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego (przez okres 6 tygodni). Postępowanie takie było uzasadnione brakiem wiarygodnych dowodów klinicznych sugerujących różnice w skuteczności leczenia pomiędzy poszczególnymi szczepami BCG w analizowanym wskazaniu.

Porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji

Skuteczność kliniczna

Dla potrzeb porównania terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji zidentyfikowano dwa rodzaje badań w których:

- wcześniej nieleczeni BCG pacjenci byli randomizowani do grupy badanej (leczenie BCG) i grupy kontrolnej (brak interwencji) [43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61] - I grupa badań,
- wszystkich pacjentów poddawano terapii indukcyjnej BCG, po jej zakończeniu chorzy bez nawrotu byli randomizowani

do grupy badanej (leczenie BCG) i grupy kontrolnej (brak interwencji) [62], [63], [64], [65], [66] – II grupa badań.

Wyniki badań I grupy wskazują, że zastosowanie zabiegu TURBT z następującą dopęcherzową immunoterapią uzupełniającą BCG jest istotnie statystycznie skuteczniejsze niż zastosowanie samego zabiegu TURBT bez dodatkowej interwencji u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka. Bazując na długoterminowych wynikach badania, w którym okres obserwacji wynosił do 15 lat, w wyniku zastosowanej terapii uzupełniającej BCG obserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$): wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do braku interwencji po zabiegu TURBT [55]-[61]. Wyniki praktycznie wszystkich włączonych badań potwierdzają, że dopęcherzowa terapia uzupełniająca BCG jest znamienne statystycznie skuteczniejsza od braku interwencji po zabiegu TURBT w zapobieganiu nawrotom choroby, w analizowanej populacji [43], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61]. Wyniki dotyczące redukcji ryzyka progresji w wyniku zastosowanego leczenia BCG są niejednoznaczne, gdyż nie we wszystkich analizowanych badaniach wykazano istotność statystyczną różnic pomiędzy grupami (terapia BCG vs brak interwencji).

Istotną statystycznie przewagę dopęcherzowej immunoterapii uzupełniającej BCG nad brakiem interwencji po zabiegu TURBT wykazano również w populacji pacjentów z rakiem *in situ* w odniesieniu do braku klinicznych lub histopatologicznych dowodów na obecność raka *in situ* po roku badania [56]. W analizowanym okresie czasu (średnia 18 miesięcy) u pacjentów z rakiem *in situ* nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka progresji choroby [56].

Wyniki badań II grupy wskazują na skuteczność leczenia podtrzymującego BCG, jednak istotne statystycznie ($p < 0,05$) różnice w porównaniu z pacjentami nieleczonymi BCG wykazano jedynie w próbie klinicznej przeprowadzonej na dużej grupie chorych ($N=384$) [62]. W badaniu tym istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę leczenia podtrzymującego BCG nad jego brakiem wykazano zarówno w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu jak i przeżycia wolnego od pogorszenia choroby [62], obserwowano też znamienne statystycznie przewagę zastosowanej terapii w populacji pacjentów z rakiem *in situ* w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie [62]. Istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka nawrotu w wyniku zastosowania leczenia podtrzymującego BCG obserwowano również w badaniu [63], jednak analiza przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami ($p=0,078$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem leczenia podtrzymującego BCG względem jego braku w zakresie ryzyka progresji i zgonu w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.

Porównując wyniki uzyskane w populacji pacjentów nigdy nie leczonych BCG (I grupa badań) oraz tych którzy przed randomizacją poddani byli leczeniu indukcyjnemu BCG (II grupa badań), zauważyć można, że większe i statystycznie istotne różnice pomiędzy stosowaniem terapii BCG względem braku interwencji obserwowano w tej pierwszej populacji chorych. Wyniki te wskazują, że już samo leczenie indukcyjne BCG poprawia długoterminowe rokowania chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Ponadto, należy pamiętać, że w badaniach, w których wcześniej stosowano leczenie indukcyjne u wszystkich chorych, do fazy randomizowanej włączano pacjentów z lepszym rokowaniem (odpowiadających na leczenie BCG, u których nie wystąpił nawrót w okresie kilku miesięcy od zakończenia indukcji).

Profil bezpieczeństwa

W żadnym z randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy profilu bezpieczeństwa stosowania bakterii BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) w leczeniu uzupełniającym nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego względem braku interwencji nie raportowano działań/zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych (nieotrzymujących leczenia BCG). W związku z powyższym nie istniała możliwość porównania profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji. Okres leczenia BCG we włączonych badaniach wynosił od 6 tygodni (leczenie indukcyjne) do ponad 2 lat, a maksymalna mediana okresu obserwacji wynosiła 30 miesięcy. W analizowanych badaniach stosowano następujące szczepy BCG: Pasteur, Connaught, Moreau, Montreal, jednak ze względu na duże rozbieżności odnośnie raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych pomiędzy badaniami, nie istniała możliwość porównania profilu bezpieczeństwa poszczególnych szczepów BCG [43], [44], [48], [50], [51], [53], [54], [55], [62], [66].

W populacji pacjentów leczonych BCG najczęściej występowały objawy ze strony pęcherza moczowego: objawy zapalenia pęcherza moczowego, częstomocz, bolesne oddawanie moczu, krwiomocz. W populacji mężczyzn obserwowano zapalenie jąder/najądra i prostaty. Do ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania BCG należały najczęściej: gorączka i objawy grypopodobne oraz złe samopoczucie/osłabienie. Dokładna częstość występowania poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych jest trudna do oszacowania ze względu na duże rozbieżności odnośnie raportowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach, wynikające zarówno z różnic w metodologii badań, jak również braku precyzyjnych definicji analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa [43], [44], [48], [50], [51], [53], [54], [55], [62], [66].

Porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs leczenie indukcyjne BCG

Skuteczność kliniczna

Wykazano dużą heterogeniczność wyników zidentyfikowanych badań porównujących terapię indukcyjną + podtrzymującą BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG [67], [68], [69], [70]. W jednym z 4 analizowanych badań wykazano istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka nawrotu i wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu wskutek zastosowania 18-miesięcznego leczenia podtrzymującego po indukcji względem samej 6-tygodniowej indukcji [68]. Wyniki pozostałych badań wskazują na trend w kierunku redukcji ryzyka i progresji choroby wskutek zastosowania leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG względem samego leczenia indukcyjnego [67], [69], [70].

Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona meta-analiza wyników w zakresie bezpieczeństwa wykazała, że zastosowanie leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenia ryzyka:

- rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych,
- gorączki,
- bolesnego oddawania moczu,
- częstomoczu [67], [68], [69], [70].

Porównanie długości trwania terapii podtrzymującej BCG - 3 lata leczenia vs 1 rok terapii

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Wyniki badania o akronimie EORTC 30962 [71]-[73], przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów, wskazują, że wydłużenie czasu trwania terapii uzupełniającej z 1. roku do 3 lat jest znamienne skuteczne w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu jedynie w subpopulacji pacjentów wysokiego ryzyka. W odniesieniu do chorych pośredniego ryzyka, wydłużenie leczenia uzupełniającego z roku czasu do 3 lat, nie prowadziło do istotnej statystycznie poprawy skuteczności leczenia. W analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 7,1 lat nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka progresji i zgonu [71]. Profil bezpieczeństwa rocznej i 3-letniej terapii uzupełniającej nie różnił się istotnie statystycznie [72].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa:

Na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego o akronimie EORTC 30962 [71]-[73], nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w profilu bezpieczeństwa terapii podtrzymującej BCG w zależności od dawki (pełna dawka vs 1/3 dawki BCG) ani czasu trwania leczenia uzupełniającego (1 vs 3 lata). Działania/zdarzenia niepożądane wymagające przerwania leczenia obserwowano najczęściej w pierwszym roku leczenia, co oznacza, że nie wszyscy chorzy mogą kontynuować leczenie przez okres 3 lat [72].

Działania/zdarzenia niepożądane w trakcie trwania leczenia bakteriami BCG występują często, ale są na ogół łagodne i mają charakter przemijający. Działania/zdarzenia niepożądane ulegają nasileniu proporcjonalnie do liczby dawek [74]. Bolesne oddawanie moczu i częstomocz są częstymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi towarzyszącymi terapii dopęcherzowej BCG. Objawy występują zwykle po trzeciej wlewie. Objawy grypopodobne, takie jak niska gorączka i złe samopoczucie zwykle trwają w okresie od 24 do 48 godzin [78]. W rzadkich przypadkach może wystąpić zapalenie stawów, ból stawów oraz wysypka skórna. Przypadki te można przypisać reakcji nadwrażliwości pacjenta na bakterie BCG. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie podawania produktu BCG-medac® [74]. Ciężkie, ogólnoustrojowe zakażenia lub reakcje związane z podaniem bakterii BCG zdarzają się rzadko i opisywane są jako wzrost temperatury ciała powyżej 39,5°C przez co najmniej 12 godzin, powyżej 38,5°C przez co najmniej 48 godzin, prosówkowe zapalenie płuc, ziarniniakowe zapalenie wątroby, zmiany w wynikach badań oceniających czynność wątroby, zaburzenia funkcji narządów (innych niż układ moczowo-płciowy) z zapaleniem ziarniniakowym stwierdzonym w materiale biopsyjnym, zespół Reitera. W przypadku urazu podczas podawania bakterii BCG może wystąpić posocznica z możliwym wstrząsem septycznym oraz śmierć [74].

Wnioski z analizy klinicznej:

Terapia uzupełniająca BCG powinna być leczeniem z wyboru wobec pacjentów z rakiem brodawczakowatym wysokiego i pośredniego ryzyka oraz chorych z rakiem *in situ*, ze względu na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu i progresji choroby. Najkorzystniejsze efekty kliniczne uzyskiwane są w przypadku zastosowania BCG w leczeniu indukcyjnym z następującym leczeniem podtrzymującym, którego czas trwania powinien być uzależniony od tolerancji leczenia oraz uwzględniać grupę ryzyka pacjenta. Wobec chorych wysokiego ryzyka zalecana jest 3-letnia terapia podtrzymująca, podczas gdy chorzy pośredniego ryzyka powinni otrzymywać leczenie BCG przez 1 rok. Brak jak dotąd pewnych dowodów klinicznych wskazujących na przewagę któregośkolwiek szczepu BCG nad innymi w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane wyniki badań wskazują na wysoką skuteczność leczenia uzupełniającego z zastosowaniem szczepu BCG-RIVM, potwierdzoną wynikami badań RCT i badań nierandomizowanych. Profil bezpieczeństwa terapii jest udokumentowany licznymi badaniami i dobrze poznany, a odpowiednie monitorowanie chorych pozwala na uniknięcie poważnych zdarzeń/działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas dopęcherzowej terapii BCG. Dodatkowo, produkt leczniczy BCG-medac® (szczep BCG-RIVM) wyposażony jest w innowacyjny system podawania leku, który umożliwia wykonanie dopęcherzowych wlewk BCG w każdym ambulatorium, bez ryzyka kontaminacji.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego obejmującego: leczenie raka *in situ* oraz leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku [287], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* – „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [288] oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [289]. Problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia i standardy postępowania klinicznego, zestawienie analizowanych punktów końcowych opisano w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [290].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatora/ technologii opcjonalnej, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparator/ technologia opcjonalna, wyniki zdrowotne (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej

- wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
 - ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
 - ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
 - analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
 - interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
 - dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
 - przedstawieniu wyników z gradacją dowodów w skali GRADE,
 - przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
 - opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [287] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., K.S.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerydy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 21.10.-12.11.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2016 w głównych bazach danych i 12.11.2016 w dodatkowych bazach danych). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie

medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., K.S.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych, m.in. *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *American Cancer Society* (ACS) w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 21.10.-12.11.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2016 w głównych bazach danych i 12.11.2016 w dodatkowych bazach danych). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – stanowią chorzy z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego poddani: leczeniu raka *in situ* oraz leczeniu profilaktycznemu

w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*,

- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – stanowi zastosowanie produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] w schemacie podania indukcyjnego z następującym leczeniem podtrzymującym [74],
- komparatory/ technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – stanowią:
 - zastosowanie innych szczepów BCG,
 - brak leczenia (tylko obserwacja pacjentów),
 - zastosowanie immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego (przez okres 6 tygodni),
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna [przeżycie całkowite, przeżycie specyficzne dla choroby, przeżycie wolne od nawrotu choroby, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do progresji, ryzyko zgonu, ryzyko nawrotu, ryzyko progresji (z uwzględnieniem progresji stadium zaawansowania i złośliwości, do węzłów chłonnych, przerzutów odległych), wskaźniki przeżycia wolnego od nawrotu/progresji, wskaźnik przeżycia całkowitego, jakość życia (ang. *quality of life*; QoL)] oraz profil bezpieczeństwa (ocena poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, poważnych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem),
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności (m.in. badania obserwacyjne, retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili: chorzy z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego poddani: leczeniu raka *in situ* oraz leczeniu profilaktycznemu w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*,
- badania oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] w schemacie podania

indukcyjnego z następującym leczeniem podtrzymującym oraz w schemacie podania indukcyjnego; w przypadku braku badań pozwalających na porównanie z wybranymi komparatorami również badania RCT w których stosowano inne niż RIVM szczepy BCG,

- randomizowane badania kliniczne, a także badania o niższej wiarygodności (badania o niższej wiarygodności tylko dla szczepu BCG-RIVM).

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i niższej wiarygodności (badania obserwacyjne czy opisy serii przypadków), dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych

odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., K.S.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej - P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGDNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,

- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych proponowanych przez AOTMiT [287].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 [287]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach). Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej poszczególnych pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [292].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [287]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute*

for Health and Clinical Excellence). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [293].

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z sierpnia 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analzy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [294], [295]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej wartości [296].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania rozdz. 12.12.

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., K.S.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/ wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy zerowej (badanie przewagi (ang. *superiority*) czy badanie niegorszy (ang. *non-inferiority*).

Dane ilościowe:

- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego wraz z podaniem przedziału ufności (95%CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy),
- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas

wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [291].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie wartości średniej i błędu standardowego/ odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/Peto OR oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM META-ANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu

- podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego), pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej w zakresie postępowania terapeutycznego, opisu aspektów kosztowo-refundacyjnych dotyczących interwencji wnioskowanej znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa w Krakowie [290].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią chorzy z nieinwazyjnym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego poddani leczeniu: raka *in situ* oraz leczeniu profilaktycznemu w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do

błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego], w schemacie podania indukcyjnego z następującym leczeniem podtrzymującym [74].

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowi:

- zastosowanie innych szczepów BCG,
- brak leczenia (tylko obserwacja pacjentów),
- zastosowanie immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego (przez okres 6 tygodni).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa w Krakowie [290].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna:
 - przeżycie całkowite,
 - przeżycie specyficzne dla choroby,
 - przeżycie wolne od nawrotu choroby,
 - przeżycie wolne od progresji choroby,
 - czas do progresji,
 - ryzyko zgonu,
 - ryzyko nawrotu,
 - ryzyko progresji (z uwzględnieniem progresji stadium zaawansowania i złośliwości, do węzłów chłonnych, przerzutów odległych),
 - wskaźniki przeżycia wolnego od nawrotu/progresji,
 - wskaźnik przeżycia całkowitego,
 - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej interwencji wnioskowanej.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (J.K., K.S.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 16 opracowań wtórnych (8 meta-analiz [1]-[2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9] i 8 przeglądów systematycznych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]) dotyczących immunoterapii BCG u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego,
- 10 badań pierwotnych w których stosowano szczep BCG-RIVM (4 badania randomizowane [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34] i 6 badań nierandomizowanych [35], [36], [37]-[38], [39], [40], [41]-[42]),
- 8 badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji (brak stosowania terapii uzupełniającej BCG) [43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61],
- 8 badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii uzupełniającej (leczenie podtrzymujące) BCG względem braku interwencji – w badaniach tych randomizacja następowała po ukończeniu leczenia BCG w ramach indukcji u wszystkich pacjentów [62], [63], [64], [65], [66],
- 4 badania RCT pozwalające na bezpośrednie porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG [67], [68], [69], [70],
- 1. badanie dotyczące porównania 3-letniej terapii podtrzymującej BCG względem rocznej terapii podtrzymującej BCG [71]-[73],

- 5 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego BCG w analizowanym wskazaniu (ChPL BCG-medac® [74], wytyczne polskiego Towarzystwa Urologicznego w których podano schemat postępowania w przypadku wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych podczas leczenia uzupełniającego BCG podawanym dopęcherzowo [75] oraz 3 przeglądy systematyczne dotyczące działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu uzupełniającemu BCG stosowanemu w terapii nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego [76], [77], [78].

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania bakterii BCG (w tym szczep BCG-RIVM) w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.

Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Opracowania/badania wtórne				
Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego	Meta-analizy	nie dotyczy		[1]-[2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9]
	Przeglądy systematyczne	nie dotyczy		[10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]
Szczep BCG-RIVM				
Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka	Badania RCT, niezamaskowane	BCG-RIVM vs BCG-Tice vs MMC	bezpośrednie	[18]-[26]
		BCG-RIVM vs MMC	bezpośrednie	[27]-[31]
		BCG-RIVM vs MMC	bezpośrednie	[32]-[33]
		dopęcherzowe BCG-RIVM vs dopęcherzowe + śródskórne BCG-RIVM	bezpośrednie	[34]
	Obserwacyjne, retrospektywne	BCG-RIVM vs MMC	bezpośrednie	[35]
	Nierandomizowane, jednoramienne	nie dotyczy		[36]
	Nierandomizowane, jednoramienne	nie dotyczy		[39]
	Nierandomizowane, jednoramienne	nie dotyczy		[37]-[38]
	Retrospektywne, opis serii przypadków	nie dotyczy		[41]-[42]
Retrospektywne, opis serii przypadków	nie dotyczy		[40]	
Inne niż RIVM szczepy BCG – terapia uzupełniająca vs brak interwencji				
Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka	Badania RCT, niezamaskowane	terapia uzupełniająca BCG vs brak interwencji		[43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61]
Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka	Badania RCT, niezamaskowane, randomizacja następowiała po zakończeniu indukcji u wszystkich pacjentów	terapia uzupełniająca (leczenie podtrzymujące) BCG vs brak interwencji		[62], [63], [64], [65], [66]
Inne niż RIVM szczepy BCG – terapia indukcyjna + podtrzymująca vs indukcyjna				
Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka	Badania RCT, niezamaskowane	terapia podtrzymująca BCG vs leczenie indukcyjne BCG		[67], [68], [69], [70]
Inne niż RIVM szczepy BCG - 3-letnia terapia podtrzymująca vs 1-rocza terapia podtrzymująca				

Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka	Badanie RCT, niezamaskowane	3-letnia terapia podtrzymująca BCG vs 1-rocza terapia podtrzymująca BCG	[71]-[73]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji		Referencja
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego	Charakterystyka Produktu Leczniczego	leczenie dopęcherzowe BCG-RIVM	ChPL [74]
	Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego	leczenie dopęcherzowe BCG	[75]
	Przeglądy systematyczne	leczenie dopęcherzowe BCG	[76], [77], [78]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Odnaleziono 16 opracowań wtórnych, dotyczących stosowania terapii uzupełniającej BCG w leczeniu pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Zgodnie z kryteriami włączania i wykluczania badań do analizy klinicznej, nie uwzględniono opracowań wtórnych, w których komparatorem była chemioterapia/immunoterapia lub BCG stosowano w schemacie skojarzonym z innym lekiem.

Osiem zidentyfikowanych opracowań wtórnych stanowiły meta-analizy [1]-[2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], pozostałych 8 badań stanowiły przeglądy systematyczne [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17].

Tabela 2. Metodologia opracowań wtórnych (meta-analiz) oraz przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej dopęcherzowej terapii uzupełniającej BCG u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.

Badanie/Referencja	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja	Oceniane punkty końcowe
Meta-analizy					
Shelley i wsp. 2001 [1]-[2]	Ocena efektywności dopęcherzowej terapii uzupełniającej BCG w połączeniu z TURBT, względem samego TURBT, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.	Przeszukano bazy: <i>Medline</i> (1966 rok do września 2000), <i>Embase</i> , <i>Cancerlit</i> , <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)</i> , <i>Healthstar</i> , <i>the Bath Information and Data System (BIDS)</i> and <i>the Cochrane Library</i> . Przeszukano również ręcznie czasopismo <i>Proceedings of the American Society for Clinical Oncology</i> (1996-2000) oraz listy referencyjne włączonych do opracowania badań. Nie stosowano ograniczeń językowych.	Badania randomizowane lub quasi-randomizowane porównujące BCG+TURBT vs TURBT.	Pacjenci dorośli. Histologicznie potwierdzony nieinwazyjny rak pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania Ta i T1, pośredniego lub wysokiego ryzyka.	Główne punkty końcowe: ryzyko nawrotu i liczba pacjentów, u których raportowano nawrót podczas 12 miesięcy. Oceniano też profil bezpieczeństwa.
Han i wsp. 2006 [3]	Ocena skuteczności dopęcherzowej terapii uzupełniającej BCG w redukcji ryzyka nawrotu, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.	Przeszukano bazy: <i>Medline</i> , <i>OVID database</i> i <i>Cochrane Library</i> w okresie od 1997 do 2005 roku. Przeszukano również abstrakty opublikowane w następujących czasopismach: <i>Journal of Urology</i> , <i>the European Urology journal</i> , and <i>the British Journal of Urology</i> . Nie stosowano ograniczeń językowych.	Badania randomizowane lub kontrolowane badania obserwacyjne (kohortowe). Włączano badania do których: (1) zakwalifikowano pacjentów z histologicznie potwierdzonym stopniem zaawansowania raka Ta lub T1 o jakimkolwiek stopniu złośliwości lub raka <i>in situ</i> pęcherza moczowego; (2) badania porównujące: TURBT + dopęcherzowe BCG vs sam TURBT, TURBT + dopęcherzową chemioterapię, TURBT + immunoterapię lub opcjonalnie dopęcherzową chemioterapię/ immunoterapię i BCG; (3) badania w których podano dane wystarczające do oceny statystycznej różnic pomiędzy podaniem BCG i komparatora. Kryteria wykluczenia: brak wystarczających danych do oceny statystycznej różnic pomiędzy grupami, badania prowadzone na liniach komórkowych lub w modelach zwierzęcych.	Histologicznie potwierdzony nabłonkowy, nieinwazyjny rak pęcherza moczowego.	Główny punkt końcowy: ryzyko nawrotu w okresie obserwacji; nawrót definiowano jako wystąpienie raka w tym samym lub niższym stopniu zaawansowania i złośliwości jak nowotwór pierwotny. Terapia podtrzymująca BCG była definiowana jako 6-tygodniowe leczenie indukcyjne BCG+3 podania z tygodniową przerwą w 3 i 6 miesiącu, a następnie co 6 miesięcy do co najmniej roku czasu. Pacjenci otrzymujący

Badanie/ Referencja	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja	Oceniane punkty końcowe
<p>Pan i wsp. 2014 [4]</p>	<p>Aktualizacja meta-analzy Han i wsp. 2006 [3].</p>	<p>Przeszukano bazy <i>Medline i Embase</i> w okresie od stycznia 2005 do listopada 2012 z zastosowaniem następujących słów kluczowych: „BCG”, „<i>bladder cancer</i>,” „<i>superficial bladder cancer</i>,” „<i>non-muscle invasive bladder cancer</i>,” „<i>bladder carcinoma</i>,” and „<i>bladder neoplasm</i>”, bez ograniczeń językowych. Przeszukano też listy referencyjne włączonych do opracowania badań.</p>	<p>Badania kliniczno-kontrolne, kohortowe, przekrojowe (ang. <i>cross-sectional</i>) oceniające wpływ dopęcherzowych podań BCG na nawrót choroby, u pacjentów po zabiegu TURBT. Włączano badania do których: (1) zakwalifikowano pacjentów z histologicznie potwierdzonym stopniem zaawansowania raka Ta lub T1 o jakimkolwiek stopniu złośliwości lub raka <i>in situ</i> pęcherza moczowego; (2) badania porównujące: TURBT + dopęcherzowe BCG vs sam TURBT, TURBT + dopęcherzową chemioterapię, TURBT + immunoterapię lub opcjonalnie dopęcherzową chemioterapię/ immunoterapię i BCG; (3) badania w których podano dane wystarczające do oceny statystycznej różnic pomiędzy podaniem BCG i komparatora. Kryteria wykluczenia: brak wystarczających danych do oceny statystycznej różnic pomiędzy grupami, badania prowadzone na liniach komórkowych lub w modelach zwierzęcych.</p>		<p>wylączenie leczenie przez 6 tygodni lub krócej włączani byli do grupy definiowanej jako brak leczenia podtrzymującego BCG. Przeprowadzono również analizę wrażliwości uwzględniającą wpływ takich czynników jak: terapia podtrzymująca BCG, schemat podania (BCG vs tylko TURBT/ TURBT+chemioterapia /immunoterapia oraz BCG + chemioterapia/immunoterapia vs tylko BCG), szczep BCG, histologiczny stopień zaawansowania raka.</p>
<p>Zhu i wsp. 2013 [5]</p>	<p>Poszukiwanie optymalnego schematu uzupełniającej terapii dopęcherzowej BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.</p>	<p>Przeszukano bazy: <i>Medline, Embase i Cochrane Library</i> w okresie do 7 marca 2013 roku z zastosowaniem następujących słów kluczowych: 1) '<i>Low-Dose</i>' or '<i>Low doses</i>' or '<i>maintenance instillation</i>' or '<i>maintenance</i>' or '<i>Mitomycin C</i>' or '<i>MMC</i>' or '<i>Epirubicin</i>' or '<i>interferon</i>' or '<i>IFN</i>' or '<i>combination therapy</i>' and '<i>BCG</i>' or '<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>' and '<i>bladder cancer</i>' or '<i>Transitional cell carcinoma of bladder</i>' or '<i>urothelial carcinoma of bladder</i>'; 2) and '<i>BCG</i>' or '<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>' and '<i>bladder cancer</i>' or '<i>Transitional cell carcinoma</i></p>	<p>Publikacje/badania w których: 1) diagnoza raka pęcherza moczowego potwierdzona była wynikiem badania histopatologicznego, 2) włączano tylko chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, 3) przedstawiono dane możliwe do porównania, 4) zaprezentowano najbardziej aktualne dane z trwających badań (obejmujące największą liczbę uczestników).</p>	<p>Histologicznie potwierdzony nieinwazyjny rak pęcherza moczowego.</p>	<p>Przeżycie wolne od nawrotu (ang. <i>recurrence-free survival</i> - RFS), Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> - PFS), Dane raportowane w postaci wartości HR i przedziałów ufności pozyskiwano z publikacji, obliczano na podstawie dostępnych danych (uwzględniając obserwacje ucięte) lub w przypadku braku wystarczających danych wynik raportowano jako wartość RR.</p>

Badanie/ Referencja	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja	Oceniane punkty końcowe
		<p><i>of bladder' or 'urothelial carcinoma of bladder'. Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do: języka i roku publikacji ani innych limitów. Przeszukano też listy referencyjne włączonych do opracowania badań.</i></p>			
<p>Sylvester i wsp. 2002 [6]</p>	<p>Ocena ryzyka progresji po zastosowaniu uzupełniającej terapii dopęcherzowej BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.</p>	<p>Przeszukano bazy: <i>Medline, US Physicians' Data Query, Cochrane Controlled Trials Register</i> w okresie do stycznia 2002 roku. Przeszukano też listy referencyjne włączonych do opracowania badań oraz abstrakty opublikowane w <i>The Journal of Urology</i> i <i>European Urology</i>.</p>	<p>Badania randomizowane porównujące TURBT + dopęcherzowe BCG vs tylko TURBT/ TURBT + chemioterapia/ TURBT + immunoterapia inna niż BCG, u pacjentów z powierzchniowym (nieinwazyjnym; stadium zaawansowania Ta, T1 lub rak <i>in situ</i>) rakiem pęcherza moczowego, w których oceniano progresję choroby.</p>	<p>Nieinwazyjny (stadium zaawansowania Ta, T1 lub rak <i>in situ</i>) rak pęcherza moczowego.</p>	<p>Główny punkt końcowy - progresja definiowana jako: progresja do choroby inwazyjnej (rak naciekający mięśniówkę pęcherza moczowego) lub do stadium zaawansowania $\geq T2$. Jako progresję klasyfikowano również zajęcie węzłów chłonnych i/lub przerzuty odległe, pogorszenie choroby (cystektomia, ogólnoustrojowa chemioterapia lub radioterapia) oraz zgon z jakichkolwiek przyczyn w przypadku badań, gdzie nie podano bardziej szczegółowych informacji o ryzyku progresji.</p> <p>Z definicji progresji wykluczono: nasilenie stopnia złośliwości guza (G) oraz nasilenie stopnia zaawansowania z Ta do T1.</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: przeżycie całkowite, zgon z powodu raka pęcherza moczowego.</p>

Badanie/ Referencja	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja	Oceniane punkty końcowe
<p>Astram i wsp. 2014 [7]</p>	<p>Ocena najbardziej efektywnego dawkowania i profilu bezpieczeństwa terapii podtrzymującej BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim i pośrednim ryzyku.</p>	<p>Przeszukano bazy: <i>Medline</i> i <i>Cochrane</i> w okresie do października 2013 roku z zastosowaniem następujących słów kluczowych: "<i>dose and side effect</i>", "<i>intermediate and high</i>", "<i>non-muscle invasive bladder cancer</i>", "<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>". Włączono tylko badania opublikowane w języku angielskim.</p>	<p>Badania randomizowane dotyczące: 1) wlewk BCG w pełnej dawce (81 mg) lub niepełnej dawce – niska (27 mg) lub bardzo niska (13,5 mg) po zabiegu TURBT; 2) pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim i pośrednim ryzyku; 3) wystarczający okres obserwacji w którym zbierano informacje na temat bezpieczeństwa terapii.</p> <p>Kryteria wykluczenia obejmowały: pacjentów niskiego ryzyka, inną dawkę BCG lub inwazyjny rak pęcherza moczowego.</p>	<p>Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego o wysokim i pośrednim ryzyku.</p>	<p>Nawrót.</p> <p>Miejscowe działania/zdarzenia niepożądane (bakteryjne lub chemiczne zapalenie pęcherza moczowego, częstomocz, krwimocz, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie najądrzy, niedrożność moczowodu i bliznowata tkanka w pęcherzu) oraz ogólnoustrojowe działania niepożądane (gorączka powyżej 39°C, objawy grypopodobne, takie jak dreszcze oraz złe samopoczucie, infekcje płuc wywołane BCG, zaburzenia czynności wątroby i posocznica wywołana BCG).</p>
<p>Zeng i wsp. 2015 [8]</p>	<p>Porównanie efektywności pełnej i niepełnej dawki BCG stosowanej w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.</p>	<p>Przeszukano bazy: <i>PubMed/MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal i ClinicalTrials.gov</i> w okresie do października 2015 roku. Przeszukano też listy referencyjne włączonych do opracowania badań i doniesienia konferencyjne. Nie stosowano limitów w odniesieniu do języka</p>	<p>Badania randomizowane i quasirandomizowane dotyczące: 1) porównania różnych dawek dopęcherzowych wlewk BCG u pacjentów po TURBT, 2) histopatologicznie potwierdzony nieinwazyjny rak pęcherza moczowego, 3) referencje opublikowane w recenzowanych czasopismach i raportujące potrzebne dane.</p> <p>Wykluczono badania: 1) w których BCG podawano jednocześnie z innymi lekami, 2) przedstawione jedynie w postaci abstraktów.</p>	<p>Histologicznie potwierdzony nieinwazyjny rak pęcherza moczowego.</p>	<p>Skuteczność leczenia – główny punkt końcowy – mierzony: czasem do wystąpienia zdarzeń (nawrót, progresja, przerzuty odległe), częstością występowania zdarzeń (nawrót, progresja, przerzuty odległe). Nawrót definiowano jako pierwszy nawrót po TURBT, progresję jako nasilenie stopnia zaawansowania lub złośliwości lub przerzuty odległe.</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p>

Badanie/ Referencja	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja	Oceniane punkty końcowe
		publikacji.			<p>klasyfikowany według <i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)</i>, poważne działania/zdarzenia niepożądane definiowano jako stopnia 3 do 5.</p> <p>Pełna dawka BCG była definiowana jako rekomendowana dla poszczególnych szczepów BCG, podczas gdy niepełna mieściła się w zakresie od 1/6 do 2/3 pełnej dawki.</p>
Qin i wsp. 2014 [9]	Porównanie efektywności pełnej i niepełnej dawki BCG stosowanej w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego po zabiegu TURBT.	Przeszukano bazy: <i>National Library of Medicine (PubMed), Embase i Cochrane Library</i> w okresie do grudnia 2013 roku z zastosowaniem następujących słów kluczowych: <i>bladder, tumor, cancer, Bacillus Calmette-Guérin, BCG in combinations</i> . Zastosowano następujące limity: badania RCT, przeprowadzone u ludzi (ang. <i>humans</i>) i opublikowane w języku angielskim. Przeszukano też listy referencyjne włączonych do opracowania badań.	Badania w których uczestniczyli pacjenci z pierwotnym, równoczesnym lub nawracającym, potwierdzonym wynikiem biopsji nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, po doszczętnym usunięciu wszystkich widocznych zmian nowotworowych.	Pierwotny, równoczesny lub nawracający, potwierdzony wynikiem biopsji nieinwazyjny rak pęcherza moczowego, po doszczętnym usunięciu wszystkich widocznych zmian nowotworowych.	Główny punkt końcowy- przeżycie całkowite.
Przeglądy systematyczne					
Shelley i wsp. 2010 [10]	Ocena efektywności dopęcherzowej terapii uzupełniającej w populacji pacjentów z	Przeszukano bazy: <i>Medline (1966-2009 rok), Embase, Cochrane Library, SCOPUS, ASCO i BIOSIS</i> . Przeszukano również listy referencyjne włączonych do opracowania badań. Nie stosowano	Badania randomizowane oraz meta-analizy.	Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego.	Skuteczność, bezpieczeństwo i mechanizm działania terapii dopęcherzowych.

5.1. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie opracowań (badań) wtórnych



Badanie/ Referencja	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja	Oceniane punkty końcowe
	nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.	ograniczeń językowych.			
Weizer i wsp. 2011 [11]	Ocena długoterminowych efektów stosowania uzupełniającej terapii dopęcherzowej w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.	Przeszukano bazę <i>Pubmed</i> w okresie od roku 1980 do roku 2011 z zastosowaniem następujących słów kluczowych: " <i>bladder cancer</i> " i " <i>intravesical therapy</i> ". Zastosowano następujące limity: badania przeprowadzone u ludzi (ang. <i>humans</i>) i opublikowane w języku angielskim.	Włączano badania dotyczące stosowania terapii dopęcherzowej uzupełniającej w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego. Dodatkowe kryteria obejmowały: 1) wyniki z co najmniej 3-letniego okresu obserwacji dotyczące terapii dopęcherzowej lub TURBT i analizowanych punktów końcowych (całkowita odpowiedź po 3 miesiącach, nawrót, progresja, przeżycie całkowite i specyficzne dla choroby, 2) możliwość ekstrakcji danych dotyczących powyższych punktów końcowych (ryzyko wystąpienia, mediana czasu do wystąpienia).	Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego.	Całkowita odpowiedź po 3 miesiącach. Nawrót (rozwój jakiegokolwiek kolejnego nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego po pierwotnej terapii). Progresja (rozwój jakiegokolwiek kolejnego nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania ≥ 2). Przeżycie całkowite, przeżycie specyficzne dla choroby.
Patel i wsp. 2015 [16]	Ocena różnych terapii dopęcherzowych stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.	Przeszukano bazę <i>Medline</i> .	Włączano przeglądy systematyczne, meta-analizy i badania kliniczne dotyczące dopęcherzowej chemio- i immunoterapii, stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.	Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego.	Skuteczność, bezpieczeństwo i mechanizm działania terapii dopęcherzowych.
Yates i wsp. 2010 [12]	Ocena różnych terapii stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego wysokiego ryzyka po niepowodzeniu dopęcherzowej terapii uzupełniającej BCG.	Przeszukano bazę <i>Pubmed</i> .	Uwzględniono przeglądy systematyczne, meta-analizy i badania kliniczne dotyczące różnych metod leczenia nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu BCG.	Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego po niepowodzeniu BCG u pacjentów wysokiego ryzyka, niekwalifikujących się do radykalnej cystektomii.	Skuteczność, bezpieczeństwo i mechanizm działania terapii dopęcherzowych.

Badanie/ Referencja	Cel opracowania wtórnego	Metody wyszukiwania badań pierwotnych	Kryteria włączenia/wykluczenia badań pierwotnych	Populacja	Oceniane punkty końcowe
Gontero i wsp. 2010 [13]	Ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dopęcherzowej terapii BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.	Przeszukano bazę <i>Pubmed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> w okresie od 1976 roku do 2008 roku.	Włączano meta-analizy i badania kliniczne dotyczące dopęcherzowej immunoterapii BCG oraz chemioterapii, stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.	Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego.	Skuteczność i bezpieczeństwo dopęcherzowej terapii BCG.
Kim i wsp. 2001 [14]	Ocena różnych terapii stosowanych w leczeniu raka pęcherza moczowego <i>in situ</i> opornego na terapię BCG.	Przeszukano bazę <i>Medline</i> , aktualne czasopisma urologiczne oraz abstrakty z konferencji towarzystw urologicznych.	Uwzględniono przeglądy systematyczne, meta-analizy i badania kliniczne dotyczące zastosowania różnych terapii w leczeniu raka pęcherza moczowego <i>in situ</i> opornego na terapię BCG.	Rak <i>in situ</i> pęcherza moczowego oporny na terapię BCG.	Skuteczność, bezpieczeństwo i mechanizm działania terapii dopęcherzowych.
Gan i wsp. 2013 [15]	Ocena efektów klinicznych immunoterapii BCG w zależności od rodzaju szczepu BCG.	Przeszukano bazę <i>Pubmed</i> .	Uwzględniono przeglądy systematyczne, meta-analizy i badania kliniczne dotyczące zastosowania immunoterapii BCG w leczeniu raka pęcherza moczowego.	Rak pęcherza.	Skuteczność i bezpieczeństwo dopęcherzowej terapii uzupełniającej BCG w zależności od rodzaju szczepu BCG.
Ehdaie i wsp. 2013 [17]	Określenie optymalnego czasu leczenia dopęcherzową terapią BCG w nieinwazyjnym raku pęcherza moczowego.	Przeszukano bazę <i>Medline</i> .	Włączano meta-analizy (również oparte na porównaniach pośrednich) i randomizowane badania kliniczne dotyczące dopęcherzowej terapii BCG stosowanej w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.	Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego.	Skuteczność i bezpieczeństwo dopęcherzowej terapii BCG.

BCG - Bacillus Calmette-Guérin, TURBT - elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego. RCT-randomizowane badanie kliniczne.

Meta-analizy

Shelley i wsp. 2001 [1]-[2]

Po wstępnej weryfikacji, do opracowania włączono ostatecznie 6 randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności dopęcherzowej terapii uzupełniającej BCG w połączeniu z TURBT, względem samego TURBT, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego: Krege i wsp. 1996 [43], Lamm i wsp. 1985 [49], Pagano i wsp. 1991 [44], Pinsky i wsp. 1985 [55], Melekos i wsp. 1990 [50], Yamamoto i wsp. 1990 [274]. W żadnym ze zidentyfikowanych badań nie stosowano szczepu BCG-RIVM.

Skuteczność kliniczna

Tabela 3. Hazard względny (HR) nawrotu choroby u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego; porównanie BCG+TURBT vs TURBT [1]-[2].

Referencja	Log HR BCG+TURBT vs TURBT	Wariancja	Proporcja pacjentów z nawrotem w okresie 12 miesięcy	
			TURBT	TURBT+BCG
Pacjenci o wysokim/średnim ryzyku				
Krege i wsp. 1996 [43]	-0,482	0,058	43/116	28/98
Lamm i wsp. 1985 [49]	-0,613	0,462	4/6	3/6
Pagano i wsp. 1991 [44]	-1,740	0,150	31/39	6/43
Pinsky i wsp. 1985 [55]	-0,742	0,049	39/43	27/41
Meta-analiza w powyższej podgrupie; średnia ważona ln(hr) [95% CI]; wartość p				
-	-0,783 [-1,07; -0,50]; p<0,001	0,022	-	-
Pacjenci o wysokim/średnim ryzyku (brak jasnych informacji czy wykluczono chorych o niskim ryzyku)				
Melekos i wsp. 1990 [50]	-0,818	0,099	14/33	11/67
Yamamoto i wsp. 1990 [274]	-1,520	0,323	13/20	4/20
Meta-analiza w powyższej podgrupie; średnia ważona ln(hr) [95% CI]; wartość p				
-	-0,983 [-1,52; -0,44]; p=0,0036	0,076	-	-
Meta-analiza całościowa (wszyscy pacjenci); średnia ważona ln(hr) [95% CI]; wartość p				
-	-0,827 [-1,08; -0,57]; p<0,001	0,017	-	-

Autorzy badania nie wykazali heterogeniczności w przypadku meta-analizy wszystkich włączonych danych (wynik testu $\chi^2=9,34$; $p=0,1$) oraz danych dla dwóch badań, w których nie było pewności co do wykluczenia pacjentów o niskim ryzyku (wynik testu $\chi^2=1,17$; $p=0,28$). Ocena heterogeniczności badań uwzględniających wyłącznie pacjentów o wysokim i średnim ryzyku była na granicy istotności statystycznej (wynik testu $\chi^2=7,76$; $p=0,05$).

Uzyskany wynik całościowej meta-analizy uwzględniającej wszystkich włączonych pacjentów

odpowiada średniej wartości HR=0,44 dla porównania leczenia BCG wraz z zabiegiem TURBT względem samego zabiegu TURBT, co wskazuje na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w wyniku zastosowania terapii BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim i pośrednim ryzyku.

Autorzy analizy klinicznej nie przeprowadzili aktualizacji meta-analizy Shelley i wsp. 2001 [1]-[2], ze względu na brak zidentyfikowania dodatkowych, nie uwzględnionych w referencji [1]-[2] badań pierwotnych, w których raportowano by wartość HR dla nawrotu.

Tabela 4. Iloraz szans (OR) nawrotu choroby u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego; porównanie BCG+TURBT vs TURBT [1]-[2].

Referencja	BCG+TURBT, n/N	TURBT, n/N	Waga badania, %	Peto OR [99% CI]	p*
Pacjenci o wysokim/pośrednim ryzyku					
Krege i wsp. 1996 [43]	28/98	43/116	42,2	0,68 [0,32; 1,44]	-
Lamm i wsp. 1985 [49]	3/6	4/6	2,8	0,53 [0,03; 9,58]	-
Pagano i wsp. 1991 [44]	6/43	31/39	18,3	0,07 [0,02; 0,23]	-
Pinsky i wsp. 1985 [55]	27/41	39/43	12,8	0,23 [0,06; 0,91]	-
Analiza w podgrupie	64/188	117/204	76,1	0,33 [0,19; 0,58]	<0,001
Pacjenci o wysokim/pośrednim ryzyku (brak jasnych informacji czy wykluczono chorych o niskim ryzyku)					
Melekos i wsp. 1990 [50]	11/67	14/33	14,9	0,25 [0,07; 0,89]	-
Yamamoto i wsp. 1990 [274]	4/20	13/20	8,9	0,17 [0,03; 0,85]	-
Analiza w podgrupie	15/87	27/53	23,9	0,22 [0,08; 0,59]	<0,001
Wszyscy pacjenci					
-	79/275 (28,7%)	144/257 (56,0%)	100,0	0,30 [0,18; 0,49]	<0,001

*wartość p podano tylko dla wyników meta-analiz.

Meta-analiza wyników dotycząca ilorazu szans nawrotu również potwierdziła istotną statystycznie przewagę immunoterapii BCG po zabiegu TURBT względem samego TURBT w analizowanej populacji chorych.

Zdecydowano o nieprzeprowadzaniu aktualizacji wyników meta-analizy Shelley i wsp. 2001 [1]-[2], w oparciu o wyniki dodatkowo odszukanych badań pierwotnych (Ibrahiem i wsp. 1988 [53], DANcona i wsp. 1991 [54], Melekos i wsp. 1993 [51]-[52]) w zakresie parametru jakim był iloraz szans, ze względu na fakt, iż agregacja wyników dotyczących samego ryzyka wystąpienia zdarzeń (np. RR/OR) jest związana z poważnymi ograniczeniami dotyczącymi różnych okresów obserwacji w zidentyfikowanych badaniach. Natomiast meta-analiza wartości HR, czyli parametrów odnoszących się pośrednio zarówno do liczby zdarzeń jak i momentu ich wystąpienia może wiązać się z niższymi ograniczeniami niż analiza samej liczby zdarzeń. W przypadku spełnienia proporcjonalności hazardów, HR nie powinien zależeć od długości okresu obserwacji i tym samym może wiązać się z mniejszymi ograniczeniami niż meta-analiza parametrów zależnych tylko od liczby zdarzeń. W związku z

powyższym, rozpatrywano tylko aktualizację meta-analizy w zakresie wartości HR dla nawrotu, co jednak nie było możliwe ze względu na brak raportowania odpowiednich danych w badaniach [51]-[52], [53], [54].

Profil bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa stosowania leczenia uzupełniającego BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, raportowaną w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych.

Tabela 5. Profil bezpieczeństwa stosowania BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego [1].

Zdarzenie/działanie niepożądane	Referencja, średnia %						
	[43]	[49]	[44]	[55]	[50]	[274]	ogółem
Zapalenie pęcherza moczowego	34	93	27	88	84	76	67
Krwiomocz	6	34	3	58	21	14	23
Gorączka	18	28	16	44	27	14	25
Częstomocz	-	90	-	51	-	-	71
Objawy grypopodobne	-	7	-	28	10	-	15
Nudności	-	11	-	5	7	-	8
Złe samopoczucie	-	10	-	26	7	-	14
Zapalenie gruczołu krokowego	5	1	2	2	1	-	3
Zapalenie najądrza	10	1	2	-	-	-	6
Reakcje alergiczne	3	-	-	19	-	-	10
Cystektomia spowodowana stosowaniem BCG	1	-	-	-	-	-	<1
Miejscowe zdarzenia/działania niepożądane (ang. <i>BCG-itis</i>)	-	0	0	0	-	-	-
Zgon	0	0	0	0	0	0	-
Przykurcz pęcherza	-	0	1	0	-	10	-

Autorzy opracowania podkreślają niekompletność danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania samego zabiegu TURBT, uniemożliwiająca przeprowadzenie porównania pomiędzy stosowaniem BCG+TURBT vs sam TURBT. Stosowanie BCG wiązało się najczęściej z występowaniem: zapalenia pęcherza moczowego (67%), krwiomoczu (23%), gorączki (25%) i częstomoczu (71%). W żadnej z sześciu randomizowanych prób klinicznych nie raportowano zgonu lub posocznicy spowodowanej leczeniem BCG.

Podsumowując, wyniki meta-analizy wskazują, że TURBT w połączeniu z dopęcherzową terapią uzupełniającą BCG istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu do samego zabiegu TURBT, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego (stadium Ta i T1) [1]-[2].

Han i wsp. 2006 [3] i Pan i wsp. 2014 [4]

Celem opracowania [3] była ocena skuteczności dopęcherzowej terapii uzupełniającej BCG w redukcji ryzyka nawrotu, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, w roku 2014 przeprowadzono aktualizację danych [4].

Autorzy opracowania wtórnego Han i wsp. 2006 [3] zidentyfikowali 25 badań klinicznych włączonych do przeglądu, natomiast aktualizacja meta-analizy przeprowadzona w 2014 roku pozwoliła na odnalezienie 23 nowych publikacji, dając łączną sumę 48 badań uwzględnionych w opracowaniu wtórnym Pan i wsp. 2014 [4]. Charakterystyka tych badań i uwzględnionych w nich pacjentów przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do meta-analizy [3], [4].

Cecha		Rok/Liczba publikacji n		Liczba pacjentów n (%)	
		Ref [3] N=25	Ref [4] N=48	Ref [3] N=4767	Ref [4] N=48
Data publikacji	najstarsze	1997 rok	1997 rok	nd	nd
	najnowsze	2005 rok	2012 rok	nd	nd
Leczenie	BCG	bd	bd	2342 (40,5%)	4952 (52,2%)
	brak BCG	bd	bd	2425 (49,7%)	4530 (47,8%)
Stopień zaawansowania/złośliwości	Ta-1	10	13	bd	bd
	rak <i>in situ</i>	4	4	bd	bd
	Ta, T1, rak <i>in situ</i>	4	22	bd	bd
	Inny (T1G3 i T1)	7	9	bd	bd
Porównanie schematów	BCG vs TURBT	9	10	1100 (23,1%)	1242 (14,4%)
	BCG vs BCG+ chemioterapia/immunoterapia	4	11	764 (16,0%)	1181 (13,8%)
	BCG vs immunoterapia	2	2	1110 (23,3%)	360 (4,2%)
	BCG vs chemioterapia	10	28	1793 (37,6%)	5866 (67,8%)
Terapia podtrzymująca BCG	Tak	10	18	1070 (34,1%)	6547 (69,0%)
	Nie	8	30	2072 (65,9%)	2935 (31,0%)
Szczep BCG	Connaught	4	10	1350 (40,1%)	2629 (34,1%)
	Tokyo	3	6	178 (5,3%)	313 (4,1%)
	Pasteur	4	9	496 (14,7%)	1475 (19,2%)
	Tice	2	8	1342 (39,9%)	3284 (42,6%)
	Danish	1	1		
	RIVM	1	3		

Skuteczność kliniczna

Wyniki analizy przeprowadzonej przez Autorów opracowań wtórnych [3], [4] wykazały niskie prawdopodobieństwo popełnienia błędu publikacji oraz wysoką heterogeniczność badań włączonych do meta-analizy (wartość p przy teście *Cochran Q*: $p < 0,01$), w związku z czym kumulację wyników badań przeprowadzono w większości porównań metodą *random effects*. W opracowaniu Pan i wsp. 2014 [4] zidentyfikowano trzy badania, w których stosowano szczep BCG-RIVM: badanie Cho i wsp. 2009 [35], Friedrich i wsp. 2007 [36] i badanie Witjes i wsp. 1998 [31], natomiast we wcześniejszym opracowaniu Han i wsp. 2006 [3] tylko jedno badanie, w obydwu publikacjach nie podano danych referencyjnych dla odszukanych badań.

Wyniki meta-analizy przeprowadzonej przez Han i wsp. 2006 [3] wykazały, że w okresie obserwacji uwzględnionym w badaniach pierwotnych nawrót choroby raportowano u 949/2342 (40,5%) pacjentów leczonych BCG i 1205/2425 (49,7%) chorych otrzymujących leczenie nieuwzględniające BCG. Aktualizacja meta-analizy z roku 2014 uwzględniająca dodatkowe badania wykazała, że nawrót obserwowano u 1900/4952 (38,4%) chorych z grupy BCG względem 2231/4530 (49,2%) pacjentów nieotrzymujących terapii BCG. Nawrót choroby raportowano u 230/638 (36,1%) chorych leczonych BCG względem 268/462 (58,0%) pacjentów poddanych jedynie zabiegowi TURBT.

Tabela 7. Iloraz szans (OR) nawrotu choroby u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego w zależności od stosowania leczenia BCG [3], [4].

Porównanie	Ref	Iloraz szans nawrotu		
		OR [95% CI]	Model kumulacji wyników	p
Leczenie BCG vs brak leczenia BCG	[3]	0,61 [0,46; 0,80]	<i>random effects</i>	<0,0001
	[4]	0,59 [0,49; 0,71]		
Analiza wrażliwości (uwzględniająca takie czynniki jak: stosowanie terapii podtrzymującej, schemat podania, szczep BCG, histologiczny stopień zaawansowania raka)				
Terapia podtrzymująca BCG vs brak leczenia BCG	[3]	0,47 [0,28; 0,78]	<i>random effects</i>	0,004
	[4]	0,53 [0,43; 0,65]		0,000
Brak leczenia podtrzymującego BCG vs brak leczenia BCG	[3]	0,90 [0,52; 1,56]	<i>random effects</i>	0,71
	[4]	0,70 [0,50; 0,99]		0,047
BCG vs zabieg TURBT	[3]	0,35 [0,20; 0,59]	<i>random effects</i>	<0,001
	[4]	0,43 [0,26; 0,72]		0,001
BCG vs chemioterapia	[3]	0,88 [0,58; 1,35]	<i>random effects</i>	0,57
	[4]	0,58 [0,45; 0,75]		0,000
BCG+ chemioterapia/immunoterapia vs BCG	[3]	1,27 [0,96; 1,70]	<i>random effects</i>	0,10
	[4]	0,87 [0,62; 1,21]		0,408
BCG vs immunoterapia	[4]	0,44 [0,21; 0,91]	<i>random effects</i>	0,027
Terapia podtrzymująca BCG vs dowolne leczenie indukcyjne	[4]	0,57 [0,32; 0,99]	<i>random effects</i>	0,047
BCG vs brak BCG w subpopulacji z rakiem w stopniu zaawansowania Ta-1	[3]	0,50 [0,33; 0,75]	<i>random effects</i>	0,0008
	[4]	0,63 [0,48; 0,85]		0,002
BCG vs brak BCG w subpopulacji z rakiem w stopniu zaawansowania Ta, T1 i rak <i>in situ</i>	[3]	0,19 [0,02; 1,56]	bd	0,12
	[4]	0,55 [0,40; 0,75]		0,000
BCG vs brak BCG w subpopulacji z rakiem w stopniu zaawansowania/złośliwości T1G3	[3]	0,55 [0,21; 1,42]	<i>random effects</i>	>0,05
	[4]	0,50 [0,31; 0,82]		0,06
BCG vs brak BCG w subpopulacji z rakiem <i>in situ</i>	[3]	0,90 [0,63; 1,28]	<i>random effects</i>	0,55
	[4]	0,80 [0,34; 1,85]		0,595

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w analizie wrażliwości uwzględniającej rodzaj stosowanego szczepu RIVM, wyniki przeprowadzonej meta-analizy w podgrupach nie wykazały wpływu zastosowanego szczepu BCG na ryzyko nawrotu raka pęcherza moczowego. Porównanie BCG vs non-BCG wykazało, że terapia podtrzymująca BCG oraz zmiany o charakterze raka brodawkowatego są istotnie statystycznie związane z niższym ryzykiem nawrotu choroby, podczas gdy powyższe schematy nie różnią się istotnie statystycznie w odniesieniu do populacji z rakiem *in situ*.

Wyniki zagregowanych danych wykazały statystycznie istotną przewagę ($p < 0,05$) w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotu w odniesieniu do terapii BCG względem jej braku. Analiza wrażliwości wykazała, że zastosowanie terapii podtrzymującej BCG i rak o charakterze brodawkowatym są istotnie statystycznie związane z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby. Nie obserwowano natomiast istotnej statystycznie przewagi leczenia uzupełniającego BCG względem jego braku w populacji chorych z rakiem *in situ*.

Profil bezpieczeństwa

W ocenie profilu bezpieczeństwa wykazano, że w zidentyfikowanych badaniach pierwotnych do najczęściej raportowanych zdarzeń/działań niepożądanych towarzyszących każdej terapii dopęcherzowej należą zapalenie pęcherza oraz reakcje alergiczne. Do działań niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej BCG vs chemioterapią/immunoterapią należały: zapalenie pęcherza, bolesne oddawanie moczu, częstomocz/parcia naglące na mocz oraz ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane takie jak: dreszcze, gorączka, złe samopoczucie i nudności. Miejscowe zdarzenia/działania niepożądane raportowano u około 44% chorych leczonych BCG względem 30% pacjentów przyjmujących mitomycynę C.

Podsumowując, wyniki meta-analizy wskazują, że leczenie uzupełniające BCG jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne w zapobieganiu nawrotom choroby u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego niż sam zabieg TURBT [3].

Zhu i wsp. 2013 [5]

Celem badania była ocena optymalnego schematu uzupełniającej terapii dopęcherzowej BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Autorzy opracowania zidentyfikowali 30 publikacji włączonych do meta-analizy. Spośród nich 9 dotyczyło terapii podtrzymującej BCG, 7 referencji dotyczyło zastosowania niepełnej dawki BCG, pozostałe 14 publikacji dotyczyło terapii skojarzonej (BCG podawane wraz z chemioterapią, co niezgodne jest z wnioskowaną w niniejszej analizie klinicznej interwencją, w związku z czym w tabelach poniżej nie uwzględniono wyników dla terapii skojarzonej BCG, raportowanych w omawianym opracowaniu wtórnym). Podano również jedynie ogólne wyniki dotyczące stosowania niepełnej dawki BCG, ponieważ nie był to wnioskowany schemat dawkowania.

Do meta-analizy wyników porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs terapia indukcyjna BCG włączono: 6 badań RCT (Badalament i wsp. 1987 [66], Koga i wsp. 2010 [44], Hinotsu i wsp. 2011 [68], Lamm i wsp. 2000 [62], Palou i wsp. 2001 [64], Hudson i wsp. 1987 [69]) oraz 3 badania nierandomizowane, retrospektywne (nie uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej, ponieważ włączano do niej jedynie badania RCT jeżeli dotyczyły innego niż RIVM szczepu BCG).

Skuteczność kliniczna

Tabela 8. Skuteczność terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem terapii indukcyjnej BCG – wyniki meta-analizy [5].

Punkt końcowy		Terapia indukcyjna + podtrzymująca BCG vs leczenie indukcyjne BCG		
		heterogeniczność wyników badań#; p**	HR [95% CI]**	p**
ogólna populacja pacjentów				
Przeżycie wolne od nawrotu (RFS); N=521 vs N=536		0,150	0,516 [0,425; 0,627]	<0,0001
Przeżycie wolne od progresji (PFS); N=452 vs N=488		0,380	0,740 [0,572; 0,957]	0,022
analiza wrażliwości - ogólna populacja pacjentów				
Przeżycie wolne od nawrotu (RFS) - tylko wyniki badań RCT	Badalament i wsp. 1987 [66]	-	1,11 [0,49; 2,52]	>0,05*
	Koga i wsp. 2010 [44]	-	0,17 [0,02; 1,41]	>0,05*
	Hinotsu i wsp. 2011 [68]	-	0,33 [0,12; 0,90]	<0,05*
	Lamm i wsp. 2000 [62]	-	0,57 [0,44; 0,73]	<0,05*
	Palou i wsp. 2001 [64]	-	0,48 [0,22; 1,06]	>0,05*
	Hudson i wsp. 1987 [69]	-	1,03 [0,31; 3,41]	>0,05*
	ogółem	0,303	0,58 [0,46; 0,72]	<0,05*
Przeżycie wolne od progresji (PFS) – tylko wyniki badań RCT	Badalament i wsp. 1987 [66]	-	1,35 [0,57; 3,20]	>0,05*
	Koga i wsp. 2010 [44]	-	0,17 [0,00; 8,80]	>0,05*
	Hinotsu i wsp. 2011 [68]	-	0,15 [0,01; 2,75]	>0,05*
	Lamm i wsp. 2000 [62]	-	0,74 [0,56; 0,99]	<0,05*
	Palou i wsp. 2001 [64]	-	1,41 [0,24; 8,14]	>0,05*
	ogółem	0,416	0,78 [0,60; 1,02]	0,068
populacja pacjentów wysokiego ryzyka – ref. [44], [64], [62], [68]				
Przeżycie wolne od nawrotu (RFS); N=353 vs N=362		0,272	0,515 [0,411; 0,646]	<0,0001
Przeżycie wolne od progresji (PFS); N=353 vs N=362		0,581	0,722 [0,548; 0,951]	0,020

#heterogeniczność wyników badań oceniano przy zastosowaniu testu Cochrane's Q. *obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki przeprowadzonych meta-analiz wykazały, że stosowanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wydłuża przeżycie wolne od nawrotu i przeżycie wolne od progresji, zarówno w populacji ogólnej jak również w subpopulacji pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu. Analiza wrażliwości uwzględniająca jedynie wyniki badań RCT wykazała, że w ogólnej populacji pacjentów, zastosowanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samej indukcyjnej BCG prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu ($p < 0,05$) ale nie przeżycia wolnego od progresji ($p = 0,068$).

Aktualizacja meta-analizy

Zdecydowano o możliwości przeprowadzenia aktualizacji wyników meta-analizy Zhu i wsp. 2013 [5] o wyniki przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej przeszukiwania medycznych baz danych. Spośród trzech dodatkowo odszukanych badań pierwotnych: Gruenwald i wsp. 1997 [70], Akaza i wsp. 1995 [65], CUETO 98013/ Martinez-Pineiro 2015 [67] tylko w jednym z nich raportowano dane

umożliwiający włączenie do meta-analizy - badanie CUETO 98013/ Martinez-Pineiro 2015 [67]. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki zaktualizowanej meta-analizy dotyczącej porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem terapii indukcyjnej BCG, w oparciu o dane pochodzące z badań randomizowanych.

Tabela 9. Skuteczność terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem terapii indukcyjnej BCG – aktualizacja wyników meta-analizy [5].

Badanie	Schemat podtrzymania BCG	Schemat indukcji BCG	Okres obserwacji	Liczba pacjentów w grupie badanej	Nawrót HR [95% CI]	Progresja HR [95% CI]
Gruenwald i wsp. 1997 [70]	6 tygodni, co tydzień	6 tygodni, co tydzień	średnia 28 miesięcy	30	bd	bd
Akaza i wsp. 1995 [65]	1 rok, co miesiąc	do 8 tygodni, co tydzień	mediana 48 miesięcy	52	bd	bd
Hinotsu i wsp. 2011 [68]	18 miesięcy, 3 co tydzień w miesiącach: 3., 6., 12., i 18.	6 tygodni, co tydzień	24 miesiące	42	0,33 [0,12; 0,90]	0,15 [0,01; 2,75]
Hudson i wsp. 1987 [69]	2 lata, co 3 miesiące	6 tygodni, co tydzień	średnia 16,1 miesiąca	21	1,03 [0,31; 3,41]	bd
CUETO 98013/ Martinez-Pineiro 2015 [67]	3 lata, co 3 miesiące	6 tygodni, co tydzień	mediana 77 miesięcy	202	0,83 [0,61; 1,13]	0,79 [0,5; 1,26]
Badalament i wsp. 1987 [66]	2 lata, co miesiąc	6 tygodni, co tydzień	mediana 22 miesiące	47	1,11 [0,49; 2,52]	1,35 [0,57; 3,2]
Koga i wsp. 2010 [63]	9 miesięcy, co kwartał	8 tygodni, co tydzień	mediana 26,5 miesiąca po randomizacji	24	0,17 [0,02; 1,41]	0,17 [0,00; 8,8]
Lamm i wsp. 2000 [62]	3 lata, 3 co tydzień w 3. i 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy do ukończenia 3 lat	6 tygodni, co tydzień	mediana 120 miesięcy	192	0,57 [0,44; 0,73]	0,74 [0,56; 0,99]
Palou i wsp. 2001 [64]	2 lata, 6 co tydzień w odstępach 6-miesięcznych	6 tygodni, co tydzień	mediana 77,8 mies. od randomizacji	65	0,48 [0,22; 1,06]	1,41 [0,24; 8,14]
Meta-analiza	-	-	-	-	0,654 [0,547; 0,782]	0,781 [0,620; 0,983]
wartość p dla meta-analizy	-	-	-	-	<0,05	<0,05

Wyniki aktualizacji meta-analizy wykazały, że zastosowanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samej indukcji BCG prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu ($p < 0,05$) i przeżycia wolnego od progresji ($p < 0,05$).

Tabela 10. Skuteczność stosowania niepełnej dawki BCG względem standardowego dawkowania BCG – wyniki meta-analizy [5].

Punkt końcowy	Niepełna dawka BCG vs standardowe dawkowanie BCG**		
	heterogeniczność wyników badań*; p	HR [95% CI]*	p*
ogólna populacja pacjentów			
Przeżycie wolne od nawrotu (RFS); N=998 vs N=1018	0,831	1,162 [1,051; 1,285]	0,003
Przeżycie wolne od progresji (PFS); N=961 vs N=981	0,829	1,151 [0,853; 1,554]	0,356

*heterogeniczność wyników badań oceniano przy zastosowaniu testu Cochrane's Q. * wartości podane w publikacji referencyjnej.

Powyższe wyniki wskazują, że zastosowanie standardowego dawkowania BCG względem podawania niepełnej dawki BCG prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu.

Profil bezpieczeństwa

Tabela 11. Profil bezpieczeństwa stosowania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem terapii indukcyjnej BCG [5].

Referencja	Terapia indukcyjna + podtrzymująca BCG; n/N	Terapia indukcyjna BCG; n/N	Różnica ryzyka [95% CI]**	P*
Zapalenie najądrzy/zapalenie gruczołu krokowego/infekcje cewki moczowej	1/42	0/42	0,02 [-0,04; 0,09]	>0,05
Krwimocz	39/42	30/42	0,29 [0,16; 0,42]	<0,05
	17/31	7/40		
Objawy ze strony dolnych dróg moczowych	39/42	30/42	0,29 [0,16; 0,42]	<0,05
	17/31	7/40		
Gorączka/dreszcze/objawy grypopodobne	18/42	11/42	0,17 [0,04; 0,30]	<0,05
	7/31	2/40		

*obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartości podane w publikacji referencyjnej.

Tabela 12. Profil bezpieczeństwa stosowania niepełnej dawki BCG względem standardowego dawkowania BCG [5].

Referencja	Niepełna dawka BCG; n/N	Standardowe dawkowanie BCG; n/N	Różnica ryzyka [95% CI]**	P*
Zapalenie najądrzy/zapalenie gruczołu krokowego/infekcje cewki moczowej	1/25	2/25	-0,04 [-0,17; 0,09]	>0,05
Krwimocz	9/65	21/85	-0,00 [-0,24; 0,23]	>0,05
	14/25	6/25		
	3/34	7/30		
Objawy ze strony dolnych dróg moczowych	31/65	48/85	-0,15 [-0,27; -0,04]	<0,05
	19/25	24/25		
	10/37	20/38		
Gorączka/dreszcze/objawy grypopodobne	12/65	20/85	-0,06 [-0,16; 0,03]	>0,05
	10/25	12/25		
	2/35	5/39		

*obliczono na podstawie dostępnych danych. ** wartości podane w publikacji referencyjnej.

Terapia indukcyjna + podtrzymująca BCG zwiększała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych zdarzeń/działań niepożądanych w porównaniu do samego leczenia indukcyjnego BCG, podczas gdy niepełna dawka BCG zmniejszała istotnie statystycznie ($p < 0,05$) jedynie ryzyko wystąpienia objawów ze strony dolnych dróg moczowych. Agregacja innych zdarzeń/działań niepożądanych była niemożliwa ze względu na zbyt duże rozbieżności w ich definicji w badaniach włączonych do opracowania.

Podsumowując, wyniki opracowania wskazują, że najbardziej optymalnym i prowadzącym do uzyskania najlepszych efektów terapeutycznych schematem stosowania BCG jest podawanie leku w standardowym dawkowaniu podczas terapii indukcyjnej + podtrzymującej (pod względem dobrej tolerancji leczenia) [5].

Sylvester i wsp. 2002 [6]

Celem badania była ocena ryzyka progresji po zastosowaniu uzupełniającej terapii dopęcherzowej BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Autorzy opracowania zidentyfikowali 25 publikacji włączonych do meta-analizy. Spośród nich 4 badania dotyczyły porównania BCG vs TURBT: Cookson i wsp. 1997 [61], Pagano i wsp. 1991 [44], Ibrahim i wsp. 1988 [53], Melekos i wsp. 1993 [52], 3 porównania terapii podtrzymującej BCG względem braku terapii podtrzymującej BCG: Lamm i wsp. 2000 [62], Badalament i wsp. 1987 [66], Palou i wsp. 2001 [64], w dwóch badaniach zastosowano szczep BCG-RIVM: Vegt i wsp. 1995 [21], Witjes i wsp. 1998 [31]. Pozostałe badania dotyczyły porównania leczenia uzupełniającego BCG z innymi schematami leczenia (głównie chemioterapią) niewybranymi na komparatory, w związku z czym w poniższych tabelach przedstawiono jedynie wyniki meta-analiz badań, w których BCG porównywano z brakiem interwencji (tylko zabieg TURBT), oceniano samo BCG w podtrzymaniu względem braku terapii podtrzymującej BCG oraz w których stosowano szczep BCG-RIVM.

Skuteczność kliniczna

Tabela 13. Ryzyko progresji – terapia BCG względem braku BCG– wyniki meta-analizy [6].

Ryzyko progresji	Grupa badana (BCG); n/N	Grupa kontrolna (brak BCG); n/N	RR [95% CI]*	Wartość p*
BCG vs TURBT	30/154	47/153	0,63 [0,42; 0,94]	<0,05
Terapia podtrzymująca BCG vs brak terapii podtrzymującej BCG	96/304	110/299	0,86 [0,69; 1,07]	>0,05

*obliczone na podstawie dostępnych danych.

Ogólne wyniki meta-analizy przeprowadzonej przez Autorów opracowania wtórnego, uwzględniające również wyniki badań w których w grupie kontrolnej stosowano różne schematy terapeutyczne obejmujące m.in. chemioterapię wykazały, że w populacji pacjentów z powierzchownym

(nieinwazyjnym) rakiem pęcherza moczowego, BCG stosowane w ramach terapii podtrzymującej istotnie statystycznie redukuje ryzyko progresji raka pęcherza moczowego do stadium inwazyjnego. Powyższe wyniki wskazują, że dopęcherzowe wlewki BCG są najbardziej optymalną strategią terapeutyczną w leczeniu uzupełniającym pacjentów po zabiegu TURBT o wysokim i pośrednim ryzyku nawrotu oraz w leczeniu chorych z rakiem *in situ*.

Tabela 14. Ryzyko progresji – terapia BCG względem braku BCG w zależności od zastosowanego szczepu BCG – wyniki meta-analizy [6].

Ryzyko progresji		Grupa badana (BCG); n/N	Grupa kontrolna (brak BCG); n/N	RR [95% CI]*	Wartość p*
Szczep BCG	RIVM#	29/320	16/247	1,40 [0,79; 2,50]	>0,05
	Pasteur	41/603	66/691	0,71 [0,49; 1,03]	>0,05
	Frappier	28/60	35/73	0,97 [0,67; 1,39]	>0,05
	Connaught	110/641	134/516	0,66 [0,53; 0,83]	<0,05
	Tice	52/1034	53/678	0,64 [0,45; 0,93]	<0,05

#w grupie kontrolnej stosowano mitomycynę C. *obliczone na podstawie dostępnych danych.

Wyniki meta-analizy dotyczącej porównania poszczególnych szczepów BCG należy traktować z dużą ostrożnością, gdyż w grupach kontrolnych stosowane były różne schematy terapii, w zależności od badania (np. w badaniach z zastosowaniem szczepu BCG-RIVM w grupie kontrolnej podawano mitomycynę C). Autorzy badania podkreślają również, że brak wykazania redukcji ryzyka progresji w przypadku oceny efektywności szczepu BCG-RIVM wynika prawdopodobnie z braku zastosowania terapii podtrzymującej BCG w analizowanych badaniach z zastosowaniem szczepu BCG-RIVM.

Podsumowując, wyniki meta-analizy wskazują, że dopęcherzowa terapia uzupełniająca BCG istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji po zabiegu TURBT w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Tym samym terapia uzupełniająca BCG powinna być leczeniem z wyboru wobec pacjentów z rakiem brodawkowatym wysokiego i pośredniego ryzyka oraz chorych z rakiem *in situ* [6].

Astram i wsp. 2014 [7]

Celem badania była ocena najbardziej efektywnego dawkowania i profilu bezpieczeństwa terapii podtrzymującej BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim i pośrednim ryzyku. Do meta-analizy zakwalifikowano 6 badań pierwotnych, w których porównywano pełną (81 mg), niepełną niską (27 mg) lub niepełną bardzo niską (13,5 mg) dawkę BCG, u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o pośrednim lub wysokim ryzyku.

Skuteczność kliniczna

Wynik meta-analizy wszystkich 6 włączonych badań wykazał, że w analizowanej populacji ryzyko nawrotu wynosiło: 33,3%; 27,5% i 30% odpowiednio u pacjentów leczonych pełną dawką (81 mg), niepełną niską (27 mg) lub niepełną bardzo niską (13,5 mg) dawką BCG [7].

Tabela 15. Ryzyko nawrotu w zależności od zastosowanej dawki BCG [7].

Punkt końcowy	Grupa badana; n/N (%)	Grupa kontrolna; n/N (%)	Ocena heterogeniczności [^]	RR [95% CI]**	Wartość p**
Ryzyko nawrotu 81 mg vs 27 mg#	374/1120 (33,3%) mediana okresu obserwacji-77,3 miesiąca	406/1055 (38,5%) mediana okresu obserwacji-70 miesięcy	0,745	0,86 [0,77; 0,96]	0,008
Ryzyko nawrotu 27 mg vs 13,5 mg##	54/268 (20,1%) mediana okresu obserwacji-58,2 miesiąca	83/276 (30%) mediana okresu obserwacji-58,5 miesięcy	0,295	0,66 [0,49; 0,89]	0,006

[^]- Cochran Q. #na podstawie 4 badań pierwotnych. ##na podstawie 2 badań pierwotnych. ** wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzone meta-analizy wykazały, że skuteczność terapii BCG mierzona zmniejszeniem ryzyka nawrotu była istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższa w przypadku zastosowania pełnej dawki BCG (81 mg) względem niepełnej niskiej (27 mg) dawki BCG, podobną zależność raportowano dla porównania niskiej dawki (27 mg) względem bardzo niskiej (13,5 mg) dawki BCG.

Profil bezpieczeństwa

Wynik meta-analizy 4 włączonych badań wykazał, że w analizowanej populacji ryzyko wystąpienia miejscowych zdarzeń/działań niepożądanych wynosiło: 59,3% (537/905), 60,0% (708/1179) i 63,7% (176/276), odpowiednio u pacjentów leczonych pełną dawką (81 mg), niepełną niską (27 mg) lub niepełną bardzo niską (13,5 mg) dawką BCG. Odpowiednio ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych zdarzeń/działań niepożądanych wynosiło: 25,4% (230/905), 28,5% (337/1179) i 15,5% (43/276). Miejscowe działania/zdarzenia niepożądane obejmowały: bakteryjne lub chemiczne zapalenie pęcherza moczowego, częstomocz, krwimocz, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie najądrzy, niedrożność moczowodu i bliznowatą tkankę w pęcherzu; natomiast ogólnoustrojowe działania niepożądane obejmowały: gorączkę powyżej 39°C, objawy grypopodobne, takie jak dreszcze oraz złe samopoczucie, infekcje płuc wywołane BCG, zaburzenia czynności wątroby i posocznice wywołaną BCG.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej w zależności od zastosowanej dawki BCG [7].

Punkt końcowy	Grupa badana; n/N	Grupa kontrolna; n/N	Ocena heterogeniczności [^]	RR [95% CI]**	Wartość p**
Ryzyko miejscowych zdarzeń/działań niepożądanych 81 mg vs 27 mg#	537/905	528/911	0,015 (<i>random effects</i>)	0,94 [0,88; 1,02]	0,137
Ryzyko miejscowych zdarzeń/działań niepożądanych 27 mg vs 13,5 mg##	180/268	176/276	0,624	1,05 [0,93; 1,19]	0,400
Ryzyko ogólnoustrojowych zdarzeń/działań niepożądanych 81 mg vs 27 mg#	230/905	300/911	0,000 (<i>random effects</i>)	1,31 [1,13; 1,51]	0,000
Ryzyko ogólnoustrojowych zdarzeń/działań niepożądanych 27 mg vs 13,5 mg##	37/268	43/276	0,563	0,90 [0,60; 1,35]	0,603

[^]-Cochrane Q. #na podstawie 2 badań pierwotnych. ##na podstawie 2 badań pierwotnych. ** wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzone meta-analizy wykazały, że istotna statystycznie ($p < 0,05$) poprawa profilu bezpieczeństwa BCG była obserwowana jedynie w przypadku zastosowania niepełnej dawki 27 mg BCG względem standardowych 81 mg w odniesieniu do ogólnoustrojowych zdarzeń/działań niepożądanych. Stosowanie najniższej niepełnej dawki (13,5 mg) nie prowadziło do znamiennej statystycznie poprawy profilu stosowanego leczenia BCG względem niepełnej dawki 27 mg BCG.

Podsumowując, zastosowanie pełnej dawki BCG prowadziło do istotnej statystycznie redukcji ryzyka nawrotu w porównaniu z niepełną dawką BCG (niską i bardzo niską). Jednocześnie zastosowanie standardowej dawki BCG prowadziło do znamiennej częściej występujących ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych i wiązało się z porównywalnym ryzykiem miejscowych działań/zdarzeń niepożądanych w porównaniu z niepełną dawką BCG [7].

Zeng i wsp. 2015 [8]

Do opracowania dotyczącego porównania efektywności pełnej i niepełnej dawki BCG stosowanej w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego włączono 8 randomizowanych badań klinicznych, w żadnym z nich nie stosowano szczepu BCG-RIVM. Ogółem 1199 chorych leczonych było pełną dawką BCG, a 1260 zredukowaną dawką BCG.

Skuteczność kliniczna

Tabela 17. Czas do nawrotu/progresji w zależności od zastosowanej dawki BCG [8].

Punkt końcowy		Grupa badana – niepełna dawka BCG; n/N	Grupa kontrolna – pełna dawka BCG; n/N	Ocena heterogeniczności [^]	HR [95% CI]**	Wartość p**
Nawrót#	ogółem	450/1122	399/1103	0,99	1,15 [1,00; 1,31]	0,05
	terapia podtrzymująca##	420/999	379/1011	0,92	1,14 [1,00; 1,32]	0,06
	terapia indukcyjna##	30/123	20/92	0,86	1,15 [0,65; 2,04]	0,64
Progresja##		108/999	102/1011	0,93	1,08 [0,83; 1,42]	0,57

[^] Cochrane Q. #na podstawie 6 badań. ##na podstawie 3 badań. ** wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki przeprowadzonych meta-analiz nie wykazały istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w skuteczności stosowania BCG w pełnej i zredukowanej dawce (wynik dla populacji ogólnej był na granicy istotności statystycznej) [8].

Profil bezpieczeństwa

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej w zależności od zastosowanej dawki BCG [8].

Punkt końcowy		Grupa badana – niepełna dawka BCG; n/N	Grupa kontrolna – pełna dawka BCG; n/N	Ocena heterogeniczności [^]	RR [95% CI]&	Wartość p&
Zdarzenia/działania niepożądane ogółem#	ogółem	664/1124	723/1060	<0,0001	0,75 [0,60; 0,94]	0,01
	terapia podtrzymująca##	616/992	662/951	0,0007	0,79 [0,62; 1,01]	0,06
	terapia indukcyjna##	48/132	61/109	0,0005	0,66 [0,36; 1,22]	0,18
Miejscowe zdarzenia/działania niepożądane	ogółem^^	592/995	648/1013	0,006	0,89 [0,73; 1,08]	0,24
	częstomocz^^	242/1010	314/971	0,0005	0,62 [0,41; 0,95]	0,03
	krwimocz^^^	201/1049	258/1012	<0,00001	0,57 [0,28; 1,15]	0,12
	zapalenie pęcherza***	416/904	469/911	<0,00001	0,65 [0,27; 1,59]	0,35
Ogólnoustrojowe zdarzenia/działania niepożądane	ogółem^^	220/995	275/1013	0,02	0,57 [0,34; 0,97]	0,04
	gorączka^^^	96/1049	166/1012	0,10	0,47 [0,32; 0,68]	<0,0001
	złe samopoczucie##	124/992	166/951	0,14	0,63 [0,44; 0,92]	0,02
Poważne zdarzenia/działania niepożądane*^^		38/403	76/395	0,66	0,52 [0,36; 0,74]	0,0003
Wycofanie z badania z powodu zdarzeń/działań niepożądanych**		73/1187	112/1135	0,03	0,49 [0,26; 0,91]	0,02

& wartości podane w publikacji referencyjnej. *stopnia 3 do 5. **na podstawie 7 badań. ***na podstawie 2 badań. [^] Cochrane Q. ^^na podstawie 4 badań. ^^na podstawie 5 badań. #na podstawie 6 badań. ##na podstawie 3 badań.

Zastosowanie niepełnej dawki BCG prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia

ryzyka wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, częstomoczu, ogólnoustrojowych zdarzeń/działań niepożądanych ogółem oraz gorączki, złego samopoczucia, poważnych (stopnia 3-5) zdarzeń/działań niepożądanych oraz istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia ryzyka wycofania z badania z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Podsumowując, wyniki meta-analizy wskazują, że niskie dawki BCG istotnie statystycznie zmniejszają ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych (szczególnie poważnych i ogólnoustrojowych) w porównaniu do standardowego dawkowania BCG, przy zachowaniu porównywalnych efektów skuteczności w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego [8].

Qin i wsp. 2014 [9]

Do opracowania dotyczącego porównania efektywności pełnej i niepełnej dawki BCG stosowanej w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego włączono 5 randomizowanych badań klinicznych, w żadnym z nich nie stosowano szczepu BCG-RIVM. Ogółem 746 chorych leczonych było pełną dawką BCG, a 727 zredukowaną dawką BCG [91,1% przyjmowało 1/3 dawki – 27 mg, 6,8% połowę zalecanej dawki – 40 mg a 2,2% chorych 2/3 pełnej dawki (54 mg)].

Skuteczność kliniczna

Tabela 19. Ryzyko progresji w zależności od zastosowanej dawki BCG [9].

Punkt końcowy	Grupa badana – niepełna dawka BCG; n/N (%)	Grupa kontrolna – pełna dawka BCG; n/N (%)	Ocena heterogeniczności [^]	RR [95% CI]**	Wartość p**
Ryzyko progresji #	80/687 (11,6%)	81/698 (11,6%)	0,74	1,02 [0,77; 1,36]	0,89
Ryzyko progresji – pacjenci wysokiego ryzyka##	bd	bd	>0,05	1,09 [0,76; 1,56]	0,63

#na podstawie 4 badań (progresja definiowana jako rak inwazyjny lub przerzuty odległe). ##na podstawie 2 badań (progresja definiowana jako >T1). ^ Cochrane Q. ** wartości podane w publikacji referencyjnej. bd - brak danych.

Na podstawie przeprowadzonych analiz nie wykazano istotnego statystycznie ($p > 0,05$) wpływu zastosowanej dawki BCG podczas leczenia uzupełniającego na ryzyko progresji choroby.

Tabela 20. Ryzyko nawrotu w zależności od zastosowanej dawki BCG [9].

Punkt końcowy	Grupa badana – niepełna dawka BCG; n/N (%)	Grupa kontrolna – pełna dawka BCG; n/N (%)	Ocena heterogeniczności [^]	RR [95% CI]**	Wartość p**
Ryzyko nawrotu (po 3 latach) #	299/727 (41,1%)	269/746 (36,1%)	0,56	1,13 [1,00; 1,29]	0,05
Ryzyko nawrotu – pacjenci wysokiego ryzyka ##	bd	bd	0,95	1,21 [1,00; 1,46]	0,04

#na podstawie 5 badań. ##na podstawie 3 badań. ^ Cochrane Q. ** wartości podane w publikacji referencyjnej. bd - brak danych.

Istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę pełnej dawki BCG nad niepełną dawką BCG w odniesieniu do ryzyka nawrotu obserwowano w subpopulacji pacjentów wysokiego ryzyka nawrotu.

Tabela 21. Przeżycie całkowite/zgon w zależności od zastosowanej dawki BCG [9].

Punkt końcowy	Grupa badana – niepełna dawka BCG; n/N (%)	Grupa kontrolna – pełna dawka BCG; n/N (%)	Ocena heterogeniczności [^]	RR [95% CI]**	Wartość p**
5-letni współczynnik przeżycia#	504/662 (76,1%)	510/673 (75,8%)	0,65	1,03 [0,95; 1,07]	0,9
Zgon z powodu raka pęcherza moczowego#	42/662 (6,4%)	50/673 (7,4%)	0,47	0,87 [0,59; 1,28]	0,48

#na podstawie 3 badań. [^] Cochrane Q. ** wartości podane w publikacji referencyjnej.

Zastosowana dawka BCG (pełna vs niepełna) nie miała istotnego statystycznie wpływu ($p > 0,05$) na ryzyko zgonu pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.

Profil bezpieczeństwa

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej w zależności od zastosowanej dawki BCG [9].

Punkt końcowy	Grupa badana – niepełna dawka BCG; n/N (%)	Grupa kontrolna – pełna dawka BCG; n/N (%)	Ocena heterogeniczności [^]	RR [95% CI]**	Wartość p**
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia/działania niepożądane#	5/65 (7,7%)	9/73 (12,3%)	bd	0,65 [0,23; 1,82]	0,41
Poważne zdarzenia/działania niepożądane (wymagające redukcji dawki lub przerwania leczenia) #	36/321 (11,3%)	69/334 (20,7%)	bd	0,54 [0,37; 0,79]	0,001
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych##	41/655 (6,3%)	56/663 (8,5%)	0,19	0,75 [0,51; 1,10]	0,14

#na podstawie 2 badań. bd - brak danych. [^] Cochrane Q. ** wartości podane w publikacji referencyjnej.

Zastosowanie niższej dawki BCG prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń/działań niepożądanych (wymagających redukcji dawki lub przerwania leczenia).

Podsumowując, wyniki meta-analizy wskazują na trend w kierunku redukcji toksyczności leczenia uzupełniającego BCG przy zastosowaniu niepełnych dawek leku w porównaniu do standardowego dawkowania, bez wpływu na skuteczność kliniczną terapii uzupełniającej BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego [9].

Przeglądy systematyczne

Shelley i wsp. 2010 [10]

Wyniki odnalezionych pierwotnych badań RCT jak również meta-analiz wskazują jednoznacznie, że uzupełniające leczenie BCG jest istotnie statystycznie skuteczniejsze niż zastosowanie samego TURBT. Optymalny schemat immunoterapii BCG nie jest jednoznacznie ustalony, choć powszechnie uznaje się, że korzystniejsza jest terapia podtrzymująca BCG (w jakimkolwiek schemacie) po leczeniu indukcyjnym, niż jej brak. Istotne jest również uwzględnienie kosztów terapii oraz profilu bezpieczeństwa stosowania dopęcherzowego BCG. Konieczne jest również określenie populacji, która w największym stopniu skorzysta z immunoterapii BCG. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że jednoczesne śródskórne lub przezskórne podania BCG wraz z wlewkami dopęcherzowymi nie poprawiają skuteczności leczenia.

Podsumowując, terapia dopęcherzowa BCG (w schemacie indukcji i kontynuacji leczeniem podtrzymującym) powinna być oferowana pacjentom jako złoty standard leczenia chorych o pośrednim i wysokim ryzyku. Chemioterapia mitomycyną C lub epirubicyną powinna być opcją dla chorych którzy nie odpowiadają na leczenie BCG lub u których istnieją przeciwwskazania do tej terapii. Optymalna dawka i schemat immunoterapii BCG nie został ustalony, dodatkowo należy poszukiwać metod zmniejszenia toksyczności immunoterapii BCG.

Autorzy opracowania wtórnego zidentyfikowali następujące badania włączone do niniejszej analizy klinicznej:

- badania wtórne: Han i wsp. 2006 [3], Sylvester i wsp. 2002 [6], Pan i wsp. 2014 [4],
- badania pierwotne: Lamm i wsp. 2000 [62], Badalament i wsp. 1987 [66], Akaza i wsp. 1995 [65], Hudson i wsp. 1987 [69], Palou i wsp. 2001 [64], Krege i wsp. 1996 [43], Witjes i wsp. 1996 [22], Witjes i wsp. 1998 [31], Friedrich i wsp. 2007 [32].

W niniejszej analizie klinicznej nie uwzględniono badań, w których: porównywano BCG stosowane w różnych dawkach, porównywano leczenie uzupełniające BCG z chemioterapią/innym schematem terapeutycznym lub BCG stosowano równocześnie z innymi lekami.

Weizer i wsp. 2011 [11]

Autorzy zidentyfikowali 79 badań (zarówno RCT jak i non-RCT) włączonych do przeglądu systematycznego dotyczącego długoterminowych efektów terapii dopęcherzowej, w poniższych tabelach przedstawiono jedynie dane dotyczące zastosowania BCG oraz zabiegu TURBT, wykluczając ocenę dopęcherzowej chemioterapii, która nie jest komparatorem w niniejszej analizie klinicznej.

Tabela 23. Nawrót/progresja w zależności od zastosowanego leczenia i subpopulacji pacjentów [11].

Populacja	Liczba pacjentów, N	Mediana okresu obserwacji, miesiące (zakres)	Nawrót/progresja (%) (zakres)	Mediana czasu do nawrotu/progresji, miesiące (zakres)	5-letnie skumulowane ryzyko (%)	10-letnie skumulowane ryzyko (%)	Całkowita odpowiedź (%) (zakres)
Nawrót							
Leczenie BCG							
Współistniejący rak <i>in situ</i>	345	48-62	88%	bd	50-52%	bd	39-57%
Rak <i>in situ</i>	737	48-91	16-100%	33-60	55%	bd	51-85%
T1 wysokiego stopnia złośliwości	676	45-67	19-35%	7-nie osiągnięta	50%	bd	28-67%
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego wysokiego ryzyka	1 614	31-88	28-58%	16-95	38%	48-64%	bd
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	7 388	26-69	11-74%	9-84	30-73%	35%	58-86%
Stadium zaawansowania Ta/T1	604	58-120	bd	bd	30-40%	20%	bd
Tylko TURBT							
Rak <i>in situ</i>	124	60	47%	87	47%	bd	bd
T1 wysokiego stopnia złośliwości	288	40-64	50-90%	10-22	bd	78-90%	bd
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	2 898	30-94	13-77%	9-13	29-79%	bd	bd
Stadium zaawansowania Ta/T1	1 816	45-120	25-53%	8-42	42-50%	20-50%	bd
Progresja							
Leczenie BCG							
Współistniejący rak <i>in situ</i>	257	48-62	18-57%	119	8-50%	bd	bd
Rak <i>in situ</i>	469	41-79	8-31%	62-nie osiągnięta	8-17%	15-31%	bd
T1 wysokiego stopnia złośliwości	387	45-67	8-22%	12-nie osiągnięta	bd	22%	bd
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego wysokiego ryzyka	1 876	53-123	8-27%	27-31	bd	21-33%*	bd
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	2 279	26-120	3-23%	Nie osiągnięta	bd	5-38%	bd

Populacja	Liczba pacjentów, N	Mediana okresu obserwacji, miesiące (zakres)	Nawrót/progresja (%) (zakres)	Mediana czasu do nawrotu/progresji, miesiące (zakres)	5-letnie skumulowane ryzyko (%)	10-letnie skumulowane ryzyko (%)	Całkowita odpowiedź (%) (zakres)
Stadium zaawansowania Ta/T1	2 590	26-69	bd	bd	3-12%	20-41%	bd
Tylko TURBT							
Rak <i>in situ</i>	124	60	3%	28	bd	bd	bd
T1 wysokiego stopnia złośliwości	125	40-64	24-47%	28-80	bd	bd	52%*
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	375	30-120	1-3%	46	bd	63%	bd
Stadium zaawansowania Ta/T1	36	45	8%	61	bd	11%	bd

*wyniki dla 15 lat. bd - brak danych.

Tabela 24. Przeżycie całkowite/przeżycie specyficzne dla choroby w zależności od zastosowanego leczenia i subpopulacji pacjentów [11].

Populacja	Liczba pacjentów, N	Mediana okresu obserwacji, miesiące (zakres)	Zgon (%) (zakres)	Mediana czasu do zgonu, miesiące (zakres)	5-letnie skumulowane ryzyko (%)	10-letnie skumulowane ryzyko (%)
Przeżycie całkowite						
Leczenie BCG						
Współistniejący rak <i>in situ</i>	291	48-62	bd	bd	27%	bd
Rak <i>in situ</i>	481	41-91	bd	bd	17%	bd
T1 wysokiego stopnia złośliwości	241	45-61	bd	bd	1%	bd
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego wysokiego ryzyka	1 872	53-123	bd	bd	bd	25-55%
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	1423	32-160	10-48%	120-nie osiągnięta	23%	bd
Stadium zaawansowania Ta/T1	>105*	41-58	bd	bd	13-41%	bd
Tylko TURBT						
T1 wysokiego stopnia złośliwości	>125*	40-64	bd	bd	31%	bd
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	187	30-120	bd	bd	5%	bd
Stadium zaawansowania Ta/T1	6 617	45	bd	bd	7-25%	17%
Przeżycie specyficzne dla choroby						
Leczenie BCG						
Współistniejący rak <i>in situ</i>	291	48-62	bd	bd	30%	4%
Rak <i>in situ</i>	481	41-91	bd	bd	0%	18%
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego wysokiego ryzyka	1 872	53-123	6-13%	70	bd	7-20%
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	1423	32-160	3-23%	Nie osiągnięta	bd	25%
Tylko TURBT						
T1 wysokiego stopnia złośliwości	>125*	40-64	bd	bd	bd	21-38%
Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego	187	30-120	bd	bd	bd	45%
Stadium zaawansowania Ta/T1	6 617	45	bd	bd	bd	3%

*brak możliwości dokładnej oceny liczby pacjentów. bd - brak danych.

Całkowitą odpowiedź po 3 miesiącach raportowano u 28-87% chorych, w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego lepsze wyniki uzyskiwali chorzy z grup sklasyfikowanych jako nieinwazyjny rak pęcherza moczowego ogółem, stadium zaawansowania Ta/T1 i rak *in situ* natomiast gorsze chorzy z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego stopnia nawrotu, stadium T1 o wysokim stopniu złośliwości i z współistniejącym rakiem *in situ*. Nawrót raportowano u 11 do 100% pacjentów otrzymujących BCG jedynie w leczeniu indukcyjnym, najkrótsza mediana czasu do nawrotu wynosiła 7 miesięcy. Wyższe ryzyko nawrotu po terapii indukcyjnej BCG raportowano w populacji pacjentów z współistniejącym rakiem *in situ*, tylko rakiem *in situ* i chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego stopnia nawrotu, podczas niższe ryzyko nawrotu u chorych sklasyfikowanych jako nieinwazyjny rak pęcherza moczowego ogółem lub stadium T1 o wysokim stopniu złośliwości. W odniesieniu do 5-letniego współczynnika nawrotu dla terapii indukcyjnej BCG około 50% pacjentów z współistniejącym rakiem *in situ*, tylko rakiem *in situ* lub chorych ze stadium T1 o wysokim stopniu złośliwości raportowało nawrót w porównaniu do 30-40% pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego ogółem i wysokiego stopnia nawrotu oraz chorobą w stadium Ta/T1. W odniesieniu do terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG, mniejszy odsetek pacjentów raportował nawrót w porównaniu do samej indukcji BCG.

Progresja u pacjentów z współistniejącym rakiem *in situ* leczonych BCG wynosiła maksymalnie 57%, a mediana czasu do progresji wynosiła w tej grupie 119 miesięcy, w porównaniu do maksymalnie 27% i nieosiągniętym czasem do progresji w większości badań dotyczących pozostałych grup pacjentów. Pięcioletni współczynnik progresji wynosił od 8% do 50% u pacjentów z współistniejącym rakiem *in situ* w porównaniu do pozostałych pacjentów, u których 10-letni współczynnik progresji wynosił od 5% do 41%. Ogółem terapia BCG wydaje się zmniejszać ryzyko progresji w całej analizowanej populacji wskazując na 5 i 10-letnie współczynniki progresji mieszczące się w zakresie odpowiednio 10-20% i 9-23%. Zastosowanie samego zabiegu TURBT prowadziło do wystąpienia progresji u 1-47% pacjentów w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 28-80 miesięcy, a 10-letni współczynnik progresji po samym zabiegu TURBT mieścił się w zakresie 10-63%.

Patel i wsp. 2015 [16]

Autorzy opracowania podkreślają, że przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego jest obecnie złotym standardem diagnostycznej interwencji stosowanej w nieinwazyjnym raku pęcherza moczowego i dostarcza zarówno diagnostycznych, terapeutycznych jak i prognostycznych korzyści u pacjentów. Natychmiastowa pooperacyjna dopęcherzowa wlewka chemioterapii u pacjentów niskiego ryzyka może zapobiegać nawrotom nowotworu ale nie jest rekomendowana przez wszystkie grupy ekspertów klinicznych. Okołooperacyjna chemioterapia nie powinna być stosowana u chorych z podejrzeniem perforacji pęcherza. Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o pośrednim ryzyku nawrotu powinni być leczeni w okresie do roku dopęcherzową terapią uzupełniającą BCG lub

chemioterapią. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu największe korzyści kliniczne przynosi stosowanie uzupełniającej terapii BCG w postaci leczenia podtrzymującego po indukcji, a natychmiastowe okołoperacyjne podanie wlewki chemioterapii nie jest konieczne. Aktualne dane wskazują, że leczenie uzupełniającej BCG może zapobiegać zarówno nawrotowi jak i progresji choroby, podczas gdy chemioterapia uzupełniająca redukuje tylko ryzyko nawrotu. U pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka, u których doszło do nawrotu po leczeniu dopęcherzowym powinno być zastosowane wczesne wycięcie pęcherza moczowego. Autorzy podkreślają, że nowoczesne systemy podawania leków jak również wirusy onkolityczne mogą zrewolucjonizować przyszłość terapii dopęcherzowej.

W odniesieniu do różnych szczepów BCG - Connaught, Tice, Armand Frappier, Pasteur, Tokyo i RIVM stosowanych w różnym schemacie dawkowania, autorzy opracowania podkreślają że jak dotąd brak jest konsensusu w kwestii przewagi któregośkolwiek ze szczepów nad innymi. Terapia BCG nie jest zalecana u pacjentów o niskim ryzyku nawrotu, ze względu na ryzyko wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych przewyższających korzyści z leczenia. Leczenie indukcyjne i podtrzymujące BCG jest również terapią pierwszej linii wobec raka *in situ* pęcherza moczowego i jedynym leczeniem rekomendowanym przez FDA w tym wskazaniu.

Profil bezpieczeństwa terapii BCG

Zdarzenia/działania niepożądane związane z terapią dopęcherzową BCG mogą manifestować się miejscowo i ogólnoustrojowo i odpowiadają za około jedną trzecią przypadków przerwania leczenia. Częste miejscowe zdarzenia/działania niepożądane obejmują objawy podrażnienia przypominające zapalenie pęcherza, częstomocz i krwimocz. W większości przypadków objawy te występują jednocześnie. Rzadkimi, ale bardziej dotkliwymi miejscowymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi są: przykurcz pęcherza, niedrożność moczowodów, zapalenie jądra i najądrza oraz ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego. Podczas gdy dwa pierwsze zdarzenia/działania niepożądane ustępują zwykle po przerwaniu leczenia BCG, dwa ostatnie często wymagają dalszej terapii. Ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego występuje w 1 - 3% pacjentów, u około 5% ma charakter objawowy. Zapalenie jądra i najądrza występuje u <1% pacjentów i wymaga leczenia. Obydwa zdarzenia/działania niepożądane mogą wymagać leczenia ryfampicyną, izoniazidem, wysoką dawką fluorochinolonów i kortykosteroidami.

Ogólnoustrojowe zdarzenia/działania niepożądane zwykle występują rzadziej, ale są poważniejsze. Wysypka i ból stawów które są uważane za reakcje alergiczne występują u <1% chorych i mogą być leczone za pomocą leków przeciwhistaminowych i leków przeciwzapalnych. Łagodne zdarzenia/działania niepożądane, takie jak stany podgorączkowe, złe samopoczucie i inne objawy grypopodobne mogą występować u prawie 1/4 chorych leczonych BCG. Powyższe objawy, w tym nawet wysoka gorączka zwykle pojawiają się w ciągu 24 godzin od wlewki i mogą być leczone

preparatami przeciwgorączkowymi lub objawowo. Podczas terapii BCG może również wystąpić ziarniniakowe zapalenie płuc i zapalenie wątroby diagnozowane odpowiednio poprzez RTG klatki piersiowej i pomiar aktywności enzymów wątrobowych. Rozsiane zakażenie BCG jest najpoważniejszym, ogólnoustrojowym działaniem/zdarzeniem niepożądanym. Pacjenci wykazują objawy posocznicy, w tym objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej, a także rozsiane zaburzenia krzepnięcia. Pacjenci z podejrzeniem rozsianego zakażenia BCG wymagają natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej z zastosowaniem izoniazydu w dawce 300 mg /dobę, ryfampicyny w dawce 600 mg /dobę i etambutolu w dawce 1200 mg /dobę przez 6 miesięcy oprócz terapii fluorochinolonami i kortykosteroidami. U tych pacjentów dalsze leczenie BCG jest przeciwwskazane.

Strategie, mające na celu zminimalizowanie najczęstszych zdarzeń/działań niepożądanych obejmują 2-tygodniowy okres przerwy między TURBT a leczeniem BCG i profilaktykę fluorochinolonami. W jednym z badań wykazano poprawę profilu bezpieczeństwa BCG bez wpływu na skuteczność mierzoną ryzykiem nawrotu lub progresji po roku profilaktyki ofloksacyną. Inne dane wskazują, że zmniejszenie dawki BCG do 1/3 zalecanej nie wpływa na poprawę profilu bezpieczeństwa lub zmniejszenie odsetka pacjentów wycofanych z badania. Należy podkreślić, że wyniki cytowanego badania wskazują na znaczące zmniejszenie liczby pacjentów rezygnujących z terapii w dalszym okresie czasu, co przypisuje się poprawie metod podania leku/poprawie kompetencji personelu medycznego administrującego lek i wskazuje na znaczący wpływ dobrych technik podawania BCG na poprawę bezpieczeństwa terapii.

Autorzy opracowania wtórnego zidentyfikowali następujące badania włączone do niniejszej analizy klinicznej:

- badania wtórne: Shelley i wsp. 2001 [1], Han i wsp. 2006 [3], Sylvester i wsp. 2002 [6], Ehdaie i wsp. 2013 [17],
- badania pierwotne: Cookson i wsp. 1997 [61], Akaza i wsp. 1995 [65], Lamm i wsp. 2000 [62], Palou i wsp. 2001 [64], Oddens i wsp. 2013 [71].

W niniejszej analizie klinicznej nie uwzględniono badań, w których: porównywano BCG stosowane w różnych dawkach, porównywano leczenie uzupełniające BCG z chemioterapią/innym schematem terapeutycznym lub BCG stosowano równocześnie z innymi lekami.

Yates i wsp. 2010 [12]

Autorzy niniejszego opracowania wtórnego na wstępie podkreślili, że uzupełniająca terapia dopęcherzowa za pomocą BCG stanowi aktualnie rekomendowaną, pierwszą linię leczenia nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Powyższa strategia terapeutyczna opiera się na wynikach meta-analiz wskazujących, że dopęcherzowe leczenie BCG w schemacie indukcji i podtrzymania opóźnia i potencjalnie zapobiega progresji choroby do stadium

inwazyjnego, w porównaniu do dopęcherzowego podania innych leków, takich jak np. mitomycyna C. Niemniej, u pewnej części pacjentów dopęcherzowe podawanie BCG kończy się niepowodzeniem. W opracowaniu opisano 4 kategorie/ sytuacje, w przypadku których można mówić o niepowodzeniu terapii BCG i obejmują one: nietolerancję preparatu/ wystąpienie działań lub zdarzeń niepożądanych, oporność na BCG – ang. BCG *resistance* (nawrót lub utrzymywanie się choroby w niższym stadium zaawansowania lub złośliwości po początkowym cyklu podań, który następnie zanika po dalszym leczeniu BCG), nawrót choroby oraz choroba oporna na leczenie – ang. BCG *refractory* (brak poprawy lub pogorszenie choroby pomimo leczenia BCG).

Pomimo, że radykalna cystektomia jest akceptowanym standardem leczenia u chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka po niepowodzeniu dopęcherzowej terapii BCG, istnieje grupa pacjentów z przeciwwskazaniem do takiego postępowania. W opracowaniu przedstawiono dostępne opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego z grupy wysokiego ryzyka, po niepowodzeniu dopęcherzowej terapii za pomocą BCG, którzy nie kwalifikują się do radykalnej cystektomii ze względu na choroby współistniejące lub nie wyrażają zgody na resekcję pęcherza moczowego.

Autorzy opracowania wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii (stosowanie: gemcytabiny, docetakselu, walrubicyny), immunoterapii (stosowanie interferonu- α , dopęcherzowe inserty z hemocyjaniną), terapii wspomaganiej (ang. *device-assisted therapy*; dopęcherzowe elektromotoryczne podanie leków np. cystostatyków, dopęcherzowa termochemioterapia, terapia fotodynamiczna) oraz leczenia skojarzonego. Terapia skojarzona obejmująca dopęcherzowe metody leczenia wydaje się być jednak najbardziej obiecującym sposobem terapii nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego po niepowodzeniu leczenia za pomocą BCG u chorych niekwalifikujących się do radykalnej cystektomii. Jak wykazały wstępne badania, podtrzymująca termoterapia wiązała się z 2-letnim czasem przeżycia wolnego od progresji u 50% chorych, a wyniki badań wczesnej fazy wykazały, że dopęcherzowe podanie gemcytabiny w połączeniu z mitomycyną C wskazały na dobrą skuteczność i tolerancję takiej terapii. Obserwowano ponadto, że elektromotoryczne podanie mitomycyny C, a następnie BCG nie tylko zmniejsza wskaźnik nawrotów choroby ale także redukuje ryzyko progresji oraz wskaźnik śmiertelności. Jednak jak podkreślono w opracowaniu, istniejące dowody naukowe nie są wystarczające aby móc sformułować silne rekomendacje w odniesieniu do skutecznych metod leczenia pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego po niepowodzeniu terapii za pomocą BCG.

Autorzy opracowania wtórnego zidentyfikowali następujące badania włączone do niniejszej analizy klinicznej:

- badania wtórne: Sylvester i wsp. 2002 [6].

Gontero i wsp. 2010 [13]

W niniejszym opracowaniu wtórnym przeprowadzono krytyczną analizę dostępnych danych literaturowych z zakresu oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dopęcherzowej terapii BCG względem leczenia chemioterapeutycznego, a także w odniesieniu do optymalizacji schematu podawania BCG.

Wyniki badań wskazują, że terapia BCG stanowi najbardziej skuteczną metodę dopęcherzowego leczenia i zapobiegania nawrotom nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, jakkolwiek jej rola w zapobieganiu progresji choroby pozostaje do końca niezbadana. U pacjentów z grupy średniego ryzyka, wyższość terapii opartej na BCG względem chemioterapii została dobrze udokumentowana w przypadku nawrotów choroby lecz nie w odniesieniu do progresji nowotworu oraz potrzeby zbalansowania korzyści w odniesieniu do zwiększonej toksyczności. W przypadku chorych z grupy wysokiego ryzyka, istnieją wystarczające dowody naukowe wskazujące, że podawanie BCG jest najbardziej efektywnym sposobem leczenia raka pęcherza *in situ*, w odniesieniu do ablacji, czasu wolnego od choroby oraz progresji. Podkreślono, że leczenie podtrzymujące jest kluczowe dla osiągnięcia pełnych efektów klinicznych, a dawka leku może zostać zredukowana tak, aby przy zachowaniu wysokiej skuteczności, zmniejszeniu uległa toksyczność leczenia, która pozostaje nieznacznie wyższa niż w przypadku chemioterapii. Autorzy opracowania podkreślają, że ze względu na dotychczasowy brak wykazania różnic w skuteczności leczenia różnymi szczepami BCG, istnieje dowolność wyboru szczepu BCG w terapii uzupełniającej raka pęcherza moczowego.

Profil bezpieczeństwa terapii BCG

W opracowaniu podkreślono, że terapia za pomocą BCG jest ogólnie uważana za bezpieczną, niemniej wiąże się ona z ryzykiem wystąpienia ogólnoustrojowych oraz miejscowych działań/ zdarzeń niepożądanych, które mogą prowadzić do przerwania leczenia u $\leq 30\%$ pacjentów, a także opóźnić podanie leku lub powodować konieczność zmniejszenia dawki u 55-83% chorych.

Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych o charakterze ogólnoustrojowym należą objawy grypopodobne, obejmujące złe samopoczucie i gorączkę $< 38,5^{\circ}$. Gorączka najczęściej ustępuje w ciągu 2 dni i daje się kontrolować dzięki zastosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych i nawadnianiu pacjentów. Wysoka i nieustępująca gorączka jest rzadko obserwowana, ale może świadczyć o postępującej infekcji szczepami BCG lub rozwijającej się posocznicy w wyniku dopęcherzowego podania preparatu. W takich przypadkach, leczenie przeciwbakteryjne za pomocą fluorochinolonów, izoniazydu oraz ryfampicyny powinno być szybko wdrożone w oparciu o odpowiednią diagnostykę zakażenia, a terapię dopęcherzową należy wstrzymać do ustąpienia objawów.

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne ogólnoustrojowe reakcje spowodowane aktywną infekcją BCG przy współistniejącej odpowiedzi immunologicznej organizmu, które najczęściej obejmują ogólnoustrojową chorobę ziarniniakową występującą z wysoką gorączką, która może prowadzić do niewydolności wielonarządowej. Działania/ zdarzenia niepożądane zagrażające życiu, takie jak posocznica związane są z ogólnoustrojowym rozprzestrzenianiem się bakterii BCG. Początek choroby może wystąpić nawet w kilka miesięcy do roku od dopęcherzowego podania preparatu. Należy jednak podkreślić, że zgony z powodu toksyczności immunoterapii BCG w czasie ostatnich 10 lat były rzadko raportowane w literaturze naukowej. Pomimo, że ogólnoustrojowe powikłania dopęcherzowego podania BCG występują rzadko, autorzy opracowania wskazują na zasadność opracowania i wykonywania testów diagnostycznych przed podaniem szczepionki, które mogłyby wykluczyć z terapii pacjentów podatnych na takie zdarzenia. Standardowy test tuberkulinowy nie powinien być jednak stosowany ze względu na swoją niską wiarygodność, jakkolwiek reakcje nadwrażliwości na oczyszczone pochodne białkowe mogłyby stanowić istotną informację dla lekarzy klasyfikujących chorych do terapii BCG.

Podsumowując, indukcyjna + podtrzymująca terapia za pomocą BCG stanowi aktualnie najbardziej skuteczną metodę dopęcherzowego leczenia w nieinwazyjnym raku pęcherza moczowego. Leczenie to wiąże się z istotną redukcją ryzyka nawrotu choroby. Autorzy opracowania postulują konieczność dalszych badań, których wyniki pomogłyby zrozumieć dokładny mechanizm działania szczepionki BCG, jak i zidentyfikować subpopulacje pacjentów mogących odnosić największe korzyści z immunoterapii.

Autorzy opracowania wtórnego zidentyfikowali następujące badania włączone do niniejszej analizy klinicznej:

- badania wtórne: Sylvester i wsp. 2002 [6], Han i wsp. 2006 [3],
- badania pierwotne: Lamm i wsp. 2000 [62], van der Meijden i wsp. 2003 [153].

Kim i wsp. 2001 [14]

Niniejsze opracowanie stanowi kompleksowy przegląd literatury z zakresu aktualnych metod postępowania terapeutycznego w raku pęcherza *in situ* opornego na terapię BCG.

W opracowaniu podkreślono, że dopęcherzowa terapia BCG stanowi złoty standard leczenia raka pęcherza moczowego *in situ*. Wystąpienie całkowitej oraz trwałej odpowiedzi na BCG raportowano u więcej niż 70% pacjentów z rakiem pęcherza moczowego *in situ*, którzy poddani byli dopęcherzowej terapii BCG. Jak podkreślają autorzy opracowania optymalny schemat terapeutyczny leczenia nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego nie został jeszcze określony, pomimo, że w czasie wydłużonego okresu terapii, przekraczającego pierwotnie ustalony 6-tygodniowy cykl leczenia indukcyjnego, nie wykazano zwiększenia wskaźników odpowiedzi w analizowanej populacji pacjentów.

W roku 1990 Amerykańska FDA zatwierdziła terapię BCG wobec raka pęcherza moczowego *in situ* w oparciu o obiecujące wyniki kilku badań. Wykazano, że terapia uzupełniająca BCG istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu i przedłuża przeżycie wolne od nawrotu choroby w porównaniu do samego zabiegu TURBT, w okresie obserwacji wynoszącym 3 i 5 lat. W odniesieniu do ryzyka progresji wyniki skuteczności terapii BCG raka pęcherza moczowego *in situ* są mniej oczywiste, ze względu na brak długoterminowych danych. Wyniki te sugerują, że immunoterapia BCG może opóźnić progresję choroby ale pacjenci nadal są w grupie wysokiego ryzyka rozwoju choroby inwazyjnej lub przerzutowej. Jak podkreślono, istnieje szereg czynników prognostycznych nawrotu i progresji choroby, które mogą być pomocne w identyfikacji przypadków nie odpowiadających dobrze na zastosowaną terapię. Dostępne opcje terapeutyczne w leczeniu raka pęcherza *in situ* opornego na BCG obejmują: dopęcherzową chemioterapię oraz połączenie immunochemioterapii i radykalnej cystektomii. Ponadto, wykazano, że dopęcherzowe podanie walrubicyny oraz zastosowanie doustnej bropiryminy indukuje całkowitą odpowiedź na leczenie na poziomie 21-50%, a wyniki badań długookresowych są w trakcie opracowywania. W przypadku agresywnego raka pęcherza moczowego *in situ* skuteczną terapią pozostaje radykalna cystektomia.

Profil bezpieczeństwa terapii BCG

Dopęcherzowa terapia BCG jest ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, niemniej długotrwałe leczenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia określonych działań/ zdarzeń niepożądanych oraz powikłań. Szybkie rozpoznanie działań/zdarzeń niepożądanych oraz wczesne ich leczenie zapobiega ciężkim powikłaniom oraz redukuje śmiertelność wśród pacjentów. Ogólnoustrojowe działania/ zdarzenia niepożądane w trakcie terapii BCG obejmują m. in. infekcję BCG w obrębie płuc, utrzymującą się nawet po cystektomii. Autorzy powołują się na wyniki badania Lamm i wsp. 1992 [41]-[42] w którym analizowano częstość występowania powikłań w trakcie dopęcherzowej terapii BCG u 2 602 pacjentów z powierzchownymi postaciami raka pęcherza moczowego. U 2,9% chorych rozwinęła się gorączka, a pozostałe działania/ zdarzenia niepożądane występowały u $\leq 1\%$ chorych. Ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane wystąpiły jedynie u 5% pacjentów. U 90% chorych immunoterapia BCG wiązała się z wystąpieniem miejscowych działań/ zdarzeń niepożądanych. Po dopęcherzowym podaniu BCG opisano również przypadek rozsianego zakażenia prątkami, zakończony zgonem. Dane literaturowe wskazują na co najmniej siedmiu pacjentów, którzy zmarli w wyniku wtórnej, ogólnoustrojowej infekcji BCG, i u których wcześniej doszło do naruszenia błony śluzowej w obrębie pęcherza moczowego w wyniku nieprawidłowej kateryzacji lub zbyt wczesnego podania BCG po TURBT lub biopsji prostaty. Prawidłowy sposób podania BCG do pęcherza moczowego jest więc kluczowy w celu uniknięcia rozsiania infekcji bakteryjnych BCG w trakcie leczenia.

Podsumowując, według autorów opracowania, aktualny stan wiedzy w zakresie biologii i metod leczenia raka pęcherza *in situ* uniemożliwia identyfikację pacjentów, którzy mogą nie wykazywać odpowiedniej odpowiedzi na dopęcherzowe podawanie BCG a znajdują się w grupie ryzyka nawrotu

choroby. Dodatkowo, lekarze i pacjenci powinni być świadomi ryzyka toksyczności związanej z przedłużoną lub podtrzymującą terapią za pomocą BCG, stąd też decyzja o kontynuacji stosowania BCG powinna uwzględniać ryzyko wystąpienia określonych powikłań. Jak zaznaczono wybór najbardziej odpowiedniej terapii jest kwestią indywidualną, opartą na ocenie lekarza prowadzącego oraz ostatecznej decyzji pacjenta.

Autorzy opracowania wtórnego zidentyfikowali następujące badania włączone do niniejszej analizy klinicznej:

- badania pierwotne: Cookson i wsp. 1997 [61], Lamm i wsp. 1992 [41]-[42].

Gan i wsp. 2013 [15]

W niniejszym opracowaniu oceniano czy różnice pomiędzy poszczególnymi szczepami BCG mają wpływ na efekty kliniczne stosowania immunoterapii opartej na BCG w leczeniu raka pęcherza moczowego.

W czasie wielu dekad wykorzystywania i rozprzestrzeniania szczepów BCG oraz w wyniku powtórzeń szeregu pasażów szczepy te ulegały stopniowym mutacjom genetycznym. W związku w powyższym, istnieją znaczne różnice w fenotypie, antygenowości, reaktywności oraz klinicznej charakterystyce w obrębie szczepów BCG stosowanych obecnie w immunoterapii raka pęcherza. Różnice te mają wpływ na antynowotworowy mechanizm działania prątków oraz ich toksyczność, co może potencjalnie wpływać na zmienność w zakresie skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Pomimo, że istnieją dowody naukowe wskazujące na zróżnicowanie skuteczności klinicznej szczepionki przeciwgruźliczej w zależności od rodzajów szczepu BCG, w odniesieniu do immunoterapii raka pęcherza moczowego zależności te pozostają nieokreślone ze względu na brak odpowiednich badań typu *head-to-head*, braku standaryzacji hodowli kultur bakteryjnych, jak i różnic w obrębie protokołów leczenia stosowanych w poszczególnych badaniach.

Profil bezpieczeństwa terapii BCG

Dane dotyczące zastosowania szczepionki przeciwgruźliczej sugerują, że różne szczepy BCG mogą wykazywać różną toksyczność. W literaturze naukowej dobrze opisane zostały m.in. różnice w obrębie szczepów BCG w odniesieniu do występowania rozszianych zmian ziarniniakowych: wzrost częstości występowania rozsianej choroby ziarniniakowej u dzieci z chorobą HIV w Afryce Południowej związany był ze zmianą szczepu z BCG-Tokyo na BCG-Copenhagen. Podobnie, zastosowanie względnie reaktogennej szczepionki BCG-Pasteur mogło wiązać się z wysokim ryzykiem rozwoju rozsianej choroby ziarniniakowej u dzieci zainfekowanych wirusem HIV poddanych szczepieniu BCG w Argentynie w porównaniu do sąsiadującej Brazylii, gdzie po zastosowaniu szczepów BCG-Moreau nie obserwowano tego typu powikłań. W odniesieniu od innych działań/zdarzeń niepożądanych, zapalenie

kości raportowano po podaniu szczepionki BCG-Moscow, a zagardłowy ropień oraz ropiejące zapalenie węzłów chłonnych obserwowano po doustnym zastosowaniu szczepów BCG-Pasteur lub BCG-Copenhagen, niemniej żadnego z tych powikłań nie stwierdzono po podaniu BCG-Moreau, zarówno u chorych w Brazylii, jak i w Europie. W związku z powyższymi obserwacjami, w oparciu o analizę szczepionek przeciwgruźliczych, szczepy BCG zostały sklasyfikowane jako klinicznie bardziej reaktywne (BCG-Russia, BCG-Sweden, BCG-Copenhagen oraz BCG-Pasteur) oraz mniej reaktywne szczepy (BCG-Tokyo, BCG-Moreau, BCG-Glaxo oraz BCG-Prague).

W zakresie immunoterapii raka pęcherza moczowego, zapalenie pęcherza moczowego ograniczające leczenie obserwowano u około 20% chorych poddanych dopęcherzowej terapii BCG, co prawdopodobnie wynikało ze zwiększonej aktywacji odpowiedzi immunologicznej. Do najbardziej poważnych powikłań immunoterapii BCG u chorych z rakiem pęcherza moczowego należą rozsiane infekcje, m.in. w obrębie płuc oraz miejscowe zakażenia układu moczowo-płciowego, szczególnie u pacjentów z upośledzoną odpornością.

Relatywna częstość występowania rzadkich powikłań immunoterapii raka pęcherza moczowego w związku z zastosowaniem różnych szczepów BCG aktualnie nie może zostać dokładnie oszacowana ze względu na brak odpowiednich badań, jakkolwiek dane uzyskane po zastosowaniu szczepionek przeciwgruźliczych sugerują, że systematyczna ocena reaktogenności poszczególnych szczepów BCG zawartych w dopęcherzowych wlewkach stosowanych w leczeniu raka pęcherza może być pomocna w oszacowaniu ryzyka wystąpienia określonych działań/ zdarzeń niepożądanych.

Ehdaie i wsp. 2013 [17]

Celem niniejszego opracowania był krytyczny przegląd dostępnych dowodów naukowych dotyczących zastosowania terapii podtrzymującej BCG po leczeniu indukcyjnym, jak i próba określenia optymalnego czasu trwania leczenia podtrzymującego.

W opracowaniu uwzględniono 7 randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano efekty terapii indukcyjnej BCG kontynuowanej w ramach leczenia podtrzymującego względem zastosowania samej indukcji, z lub bez ponownej immunoterapii BCG w przypadku nawrotu choroby. Opisano również 7 meta-analiz, w których immunoterapię BCG porównywano z komparatorem (zazwyczaj była nim chemioterapia uzupełniająca). Wskazały one na korzyści kliniczne terapii podtrzymującej BCG w odniesieniu do redukcji ryzyka nawrotu choroby i opóźnienia wystąpienia progresji w porównaniu do różnych grup kontrolnych, jakkolwiek autorzy opracowania podkreślają że analizy te oparto na suboptymalnych danych wyjściowych (badania obejmowały średnie liczebności pacjentów, a jedyne badanie przeprowadzone w dużej grupie chorych oceniało złożony punkt końcowy – czas wolny od pogorszenia). Co istotne, pomimo nowych dowodów naukowych wskazujących, że jednoroczny okres

leczenia podtrzymującego BCG jest wystarczający u pacjentów z grupy średniego ryzyka nawrotu choroby, optymalny czas trwania terapii pozostaje nadal nieokreślony. Autorzy opracowania wskazują na konieczność zaprojektowania i przeprowadzenia nowych randomizowanych badań klinicznych, które uwzględniałyby terapię indukcyjną BCG wraz z leczeniem nawrotów także w grupach kontrolnych.

Profil bezpieczeństwa terapii BCG

W przybliżeniu 50% pacjentów poddanych immunoterapii BCG raportuje działania/ zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia. Co istotne, 5% z nich zostało określonych jako ciężkie (ang. *serious*). Toksyczność leczenia wiąże się z niskim stopniem stosowania się do zaleceń/ reżimu terapii (ang. *low compliance*) i jedynie około 16% pacjentów w czasie leczenia podtrzymującego otrzymało wszystkie 8 cykli terapii w czasie ponad 3-letniego okresu obserwacji w ramach dużego, randomizowanego badania klinicznego autorstwa Lamm i wsp. 2000 [62]. Niemniej, w bardziej aktualnym badaniu prowadzonym przez EORTC około 25% pacjentów ukończyło cały 3-letni okres leczenia, a 19% chorych otrzymujących BCG zrezygnowało z terapii z powodu jej toksyczności. W badaniu prowadzonym przez EORTC wykazano, że większość miejscowych, jak i ogólnoustrojowych działań/ zdarzeń niepożądanych występowało w czasie indukcyjnej fazy leczenia oraz w czasie pierwszego półrocza trwania leczenia podtrzymującego. Możliwość redukcji ryzyka występowania działań /zdarzeń niepożądanych poprzez zastosowanie jedynie terapii indukcyjnej BCG, musi zostać zbalansowane poprzez podwyższone ryzyko nawrotu choroby (w przypadku braku podtrzymania), które można kontrolować ponownym zastosowaniem BCG lub resekcją.

Podsumowując, w oparciu o dostępne dowody naukowe, optymalny czas trwania terapii BCG u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pozostaje nieokreślony i konieczne jest przeprowadzenie dalszych odpowiednich badań w tym zakresie.

Autorzy opracowania wtórnego zidentyfikowali następujące badania włączone do niniejszej analizy klinicznej:

- badania wtórne: Han i wsp. 2006 [3], Sylvester i wsp. 2002 [6], Gontero i wsp. 2010 [13],
- badania pierwotne: Lamm i wsp. 2000 [62], Hinotsu i wsp. 2011 [68], Koga i wsp. 2010 [63], Badalament i wsp. 1987 [66], Akaza i wsp. 1995 [65], Hudson i wsp. 1987 [69], Palou i wsp. 2001 [64], Oddens i wsp. 2013 [71].

W niniejszej analizie klinicznej nie uwzględniono badań, w których: porównywano BCG stosowane w różnych dawkach, porównywano leczenie uzupełniające BCG z chemioterapią/innym schematem terapeutycznym lub BCG stosowano równocześnie z innymi lekami.

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE BADAŃ PIERWOTNYCH

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odszukano badania w których w ramach terapii uzupełniającej nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego stosowano szczep BCG-RIVM. Zidentyfikowano 4 badania randomizowane: Witjes i wsp. 1992 [18]-[26], DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31], Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33], Witjes i wsp. 1993 [34] oraz 6 badań nierandomizowanych: Cho i wsp. 2012 [35], Farah i wsp. 2014 [36], DeBruyne i wsp. 1985 [39], Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38], Lamm i wsp. 1992 [41]-[42], Ströck i wsp. 2011 [40].

Odszukane badania randomizowane pozwoliły na przeprowadzenie bezpośredniego porównania tylko z jednym z wybranych komparatorów (innym szczepem BCG – BCG-Tice) na podstawie wyników badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]. Pozostałe randomizowane próby kliniczne dotyczyły porównania z mitomycyną C lub BCG-RIVM podawanym zarówno dopęcherzowo jak i przezskórnie: badania DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31], Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33], Witjes i wsp. 1993 [34]. Zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy klinicznej wyników powyższych badań, pomimo iż leczenia BCG-RIVM nie porównywano w nich z wybranymi dla interwencji wnioskowanej komparatorami, ze względu na fakt, iż były to jedyne odszukane badania o wysokiej wiarygodności w których stosowano szczep BCG-RIVM. Ponieważ mitomycyna C lub podania śródskórne BCG-RIVM stanowiły jedyny oceniany w badaniach komparator i punkt odniesienia dla uzyskanych efektów klinicznych leczenia BCG [27]-[31], [32]-[33], [34], przedstawiono wyniki terapii dla wszystkich analizowanych grup nie dokonując jednak obliczeń istotności statystycznej pomiędzy nimi.

Spośród zidentyfikowanych nierandomizowanych badań w których stosowano szczep BCG-RIVM w ramach leczenia uzupełniającego pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, jedynie dwa z nich miały na celu ocenę skuteczności zastosowanej terapii: badania Cho i wsp. 2012 [35] i Farah i wsp. 2014 [36]. Pozostałe 4 badania dotyczyły jedynie oceny bezpieczeństwa stosowania szczepu BCG-RIVM w analizowanym wskazaniu [37]-[38], [39], [40], [41]-[42].

Nie odnaleziono jakichkolwiek badań pozwalających na porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej względem samej indukcji BCG-RIVM oraz leczenia BCG-RIVM vs brak interwencji. Nie istniała również możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników zidentyfikowanych badań, które wykazywały dużą heterogeniczność w odniesieniu do metodyki (schemat podań, droga podania, charakterystyka pacjentów, okres leczenia i obserwacji, postępowanie z pacjentami w momencie nawrotu choroby, liczebność grup, definicja punktów końcowych oraz stadium zaawansowania/złośliwości choroby determinująca przydział do grup ryzyka).

Brak badań porównujących immunoterapię BCG-RIVM z brakiem interwencji należy tłumaczyć faktem, że skuteczność i bezpieczeństwo leczenia uzupełniającego BCG w analizowanym wskazaniu zostało wykazane we wcześniejszych badaniach w których stosowano inne, wyprowadzone wcześniej szczepy BCG np. Connaught i Tice [15]. Wyniki pierwszego badania potwierdzającego skuteczność analizowanego schematu terapeutycznego opublikowano już w 1976 roku [316], a wyniki te potwierdzono w licznych dalszych badaniach zarówno randomizowanych jak i obserwacyjnych, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów i z długim okresem obserwacji [317].

W niniejszym rozdziale opisano badania w których BCG-RIVM stosowane było w ramach terapii uzupełniającej nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka nawrotu. Niemniej, w następujących badaniach [18]-[26], [27]-[31], [39], [41]-[42], [40] nie istniała pewność, że do badania nie zakwalifikowano również chorych niskiego ryzyka (opis kryteriów włączenia pacjentów do badań nie pozwalał na taką ocenę). **We wszystkich badaniach, przez rozpoczęciem leczenia BCG pacjenci poddani zostali zabiegowi TURBT.**

Dawka BCG-RIVM stosowana w zidentyfikowanych badaniach była zgodna z ChPL BCG-medac® [74]. Po rekonstytucji 1 fiołka (1 dawka) produktu BCG-medac® zawiera nie mniej niż 2×10^8 i nie więcej niż 3×10^9 żywych cząstek BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM. W badaniach: [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34], [35], [36], [37]-[38], [39] lek stosowano w dawce 2×10^8 do 1×10^9 żywych cząstek BCG. W badaniach [40], [41]-[42] nie podano zastosowanej dawki BCG-RIVM.

5.2.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

W poniższych tabelach przedstawiono metodykę zidentyfikowanych badań.

Badanie Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]

Badanie Witjes i wsp. 1992 [18]-[26] opisano w 9 publikacjach pełnotekstowych. W referencjach [18] i [19] przedstawiono metodykę badania i wstępne dane dla odpowiednio 165 [19] i 413 [18] pacjentów włączonych do badania, w referencjach [20], [21], [22] podano wyniki dla wszystkich 469 pacjentów zrandomizowanych dla badania, dla średniego okresu obserwacji wynoszącego: 32 miesiące (zakres: 12-56 miesięcy) [20] oraz 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy) [21], [22]. Publikacja [23] prezentuje wyniki badania dla subpopulacji pacjentów z rakiem *in situ*, włączonych do badania i poddanych obserwacji w okresie 45 miesięcy (zakres: 15-72 miesięcy). Referencja [25] dotyczy wtórnej analizy wyników badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26] w zakresie identyfikacji grup ryzyka

progresji choroby w zależności od histopatologicznej oceny mikronaciekania błony podśluzowej. W publikacji [26] poszukiwano czynników prognostycznych odpowiedzi na leczenie w oparciu o wyniki badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26], w referencji nie przedstawiono efektywności klinicznej stosowanych schematów terapeutycznych. W referencji [24] przedstawiono retrospektywną analizę subpopulacji pacjentów uczestniczących w badaniu i stosujących dodatkowo inhibitory tworzenia skrzepu fibrynowego (ang. *fibrin clot inhibitors*).

Tabela 25. Opis metodyki badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26].

Opis metodyki badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka (Ta, T1 i rak <i>in situ</i>).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=159.
Grupa kontrolna	Terapia indukcyjna (BCG-Tice podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=154.
	Terapia mitomycyną – MMC (MMC podawana 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 1 raz w miesiącu przez ogółem 6 miesięcy); N=156.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: 6 tygodni, okres leczenia MMC: 6 miesięcy; okres obserwacji: średnia 32 miesiące (zakres: 12-56 miesięcy) [20]; średnia 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy) [21], [22].
Szczep/dawka BCG	RIVM lub Tice – 5 x 10 ⁸ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od choroby (rak brodawkowaty)	Negatywny wynik cystoskopii i cytologii [20].
Całkowita odpowiedź (rak <i>in situ</i>)	Negatywny wynik cystoskopii, cytologii i biopsji [20].
Progresja	Nasilenie stopnia zaawansowania guza (pT) lub wystąpienie raka <i>in situ</i> po guzie brodawkowatym w stopniu pTa lub pT1. Wzrost złośliwości guza nie był traktowany jako progresja [20].
Profil bezpieczeństwa	Oceniano działania/zdarzenia niepożądane: miejscowe [bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego (niezwiązane z BCG), chemiczne zapalenie pęcherza moczowego (związane z MMC lub BCG), krwimocz, zapalenie prostaty, zapalenie najądrza], ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane i reakcje alergiczne. Nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych klasyfikowano jako: niewymagające opóźnienia podania, wymagające opóźnienia podania lub wymagające przerwania leczenia [20].
Metodyka oceny punktów końcowych	
W przypadku pierwszego nawrotu choroby lub przewlekłe występującego raka <i>in situ</i> po 3 lub 6 miesiącach leczenia, pacjenci z grup BCG otrzymywali dodatkowe, 6-tygodniowe leczenie BCG wcześniej przyjmowanym szczepem BCG, po wcześniejszym całkowitym zabiegu przezcewkowej elektroresekcji guza (TURBT).	
W przypadku pierwszego nawrotu choroby lub przewlekłe występującego raka <i>in situ</i> , po 6 miesiącach leczenia pacjenci z grupy MMC otrzymywali 3 dodatkowe miesiące leczenia MMC (raz w miesiącu) [20].	
W przypadku: pierwszego nawrotu po 9 miesiącach badania lub później, nawrotu zarówno w 3. i 6. miesiącu i nawracającego guza w nasilonym stadium ≥pT2 pacjenci kończyli badanie [20].	
Analizę przeżyć przeprowadzano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Spośród 469 zrandomizowanych pacjentów 32 chorych (6,8%) zostało wykluczonych z analizy. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u: 149 pacjentów leczonych BCG-RIVM, 140 chorych leczonych BCG-Tice i 148 pacjentów otrzymujących MMC [22].	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

Badanie DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31]

Badanie DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31] opisano w czterech publikacjach pełnotekstowych i jednym abstrakcie konferencyjnym [29] (w którym podano wyniki dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 34 miesiące). W referencji [31] przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji którego mediana wynosiła 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat), w publikacji [30] dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 21,25 miesiąca (21,06 miesiąca w grupie BCG i 21,43 miesiąca w grupie MMC) [30], natomiast w referencjach [27] dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy i średniego okresu 13 miesięcy [28].

Tabela 26. Opis metodyki badania DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31].

Opis metodyki badania DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka (Ta, T1 i rak <i>in situ</i>).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=171.
Grupa kontrolna	Terapia mitomycyną – MMC (MMC podawana 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 1 raz w miesiącu przez ogółem 6 miesięcy); N=173.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: 6 tygodni, okres leczenia MMC: 6 miesięcy; okres obserwacji: mediana 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat) [31]; średnia dla obu grup 21,25 miesiąca (21,06 miesiąca w grupie BCG i 21,43 miesiąca w grupie MMC) [30], 12 miesięcy [27], średnia 13 miesięcy [28], średni okres obserwacji 34 miesiące [29].
Szczep/dawka BCG	RIVM – 5 x 10 ⁸ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Współczynnik nawrotu	Liczba cystoskopii podczas których wykazano nawrót /liczba pacjentomiesięcy okresu obserwacji.
Czas do pierwszego nawrotu	Brak definicji.
Czas do progresji	Stadium powyżej pT1.
Progresja do choroby inwazyjnej	Stadium T2 lub wyższe.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
W przypadku nawrotu choroby w czasie 3 miesięcy w grupie BCG, pacjentów poddawano TURBT i kolejnemu cyklowi 6-tygodniowych podań BCG. W przypadku nawrotu choroby w czasie 3 miesięcy w grupie MMC, pacjentów poddawano TURBT i kontynuowano leczenie MMC podawaną co miesiąc. Nawrót po 6 miesiącach lub późniejszy lub progresja do stadium T2 lub wyższego stanowiło podstawę do wykluczenia z badania.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Spośród 361 zrandomizowanych pacjentów leczenie otrzymało 344 chorych u których przeprowadzono ocenę skuteczności, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w grupie 339 chorych.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

Badanie Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33]

Badanie opisano w dwóch publikacjach pełnotekstowych [32]-[33]. W niniejszej analizie klinicznej nie uwzględniono wyników prezentowanych w referencji [33] ponieważ dotyczyły one leczenia pacjentów

z grupy niskiego ryzyka, którzy nie otrzymywali terapii uzupełniającej BCG-RIVM.

Tabela 27. Opis metodyki badania Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33].

Opis metodyki badania Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka (pTaG1>3 cm, pTaG2-pT1G1-G3).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=163.
Grupa kontrolna	Terapia indukcyjna mitomycyną – MMC (MMC podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=179.
	Terapia indukcyjna + podtrzymująca mitomycyną – MMC (MMC podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni, a następnie 1 raz w miesiącu przez ogółem 3 lata); N=173.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: 6 tygodni, okres leczenia MMC: 6 tygodni lub 3 lata; okres obserwacji: mediana 2,9 lat [zakres: 0-6,6 lat].
Szczep/dawka BCG	RIVM – 2 x 10 ⁸ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od nawrotu-główny punkt końcowy	Czas od randomizacji do potwierdzonego histologicznie nawrotu.
Nawrót	Brak definicji.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
W przypadku nawrotu leczenie przerywano.	
Pacjenci bez nawrotu byli traktowani jako odcięci w momencie ostatniej wizyty kontrolnej.	
Analizę przeżyć przeprowadzano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji ITT.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

Badanie Witjes i wsp. 1993 [34]

Badanie opisano w jednej publikacji pełnotekstowej [34].

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



Tabela 28. Opis metodyki badania Witjes i wsp. 1993 [34].

Opis metodyki badania Witjes i wsp. 1993 [34]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka (nawracający Ta G1-G3 i rak <i>in situ</i>).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca BCG-RIVM (6 dwutygodniowych podań BCG i 8 comiesięcznych podań BCG-w sumie 20 wlewek w czasie 1. roku); N=24.
Grupa kontrolna	Schemat terapeutyczny jak w grupie badanej, dodatkowo podczas leczenia indukcyjnego podawano śródskórnie BCG-RIVM; N=25.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: 1 rok; okres obserwacji: średnia 41 miesięcy [zakres: 0,5-65 miesięcy]; mediana w grupie badanej 44 miesiące, w grupie kontrolnej 43 miesiące.
Szczep/dawka BCG	RIVM – 1 x 10 ⁹ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Współczynnik nawrotu	Brak definicji.
Nawrót	Potwierdzony histopatologicznie o takim samym stadium zaawansowania pT.
Współczynnik progresji	Brak definicji.
Profil bezpieczeństwa	Bakteryjne zapalenie pęcherza definiowane jako niezwiązane z BCG; chemiczne zapalenie pęcherza; ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane (gorączka, złe samopoczucie, ból głowy i ból stawów); reakcje alergiczne; inne działania/zdarzenia niepożądane (krwimocz i ból brzucha).
Metodyka oceny punktów końcowych	
W przypadku nawrotu choroby w czasie leczenia BCG, nie zmieniano schematu terapii, chociaż okres 10-20 dni był wymagany pomiędzy TURBT i kolejną wlewką. W przypadku progresji stadium zaawansowania (pT) lub nawrotu po zakończeniu terapii BCG pacjentów wycofywano z badania.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocenę skuteczności przeprowadzono w grupie 42 z 49 chorych zrandomizowanych, ocenę bezpieczeństwa u wszystkich chorych (N=49).	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

5.2.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

Badanie Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]

W tabeli przedstawiono przyczyny zakończenia badania u pacjentów w poszczególnych grupach.

Tabela 29. Przyczyny zakończenia udziału w badaniu; dane z referencji [21].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*; n		Grupa kontrolna (BCG-Tice)*; n		Grupa kontrolna (MMC)**; n	
	brak raka <i>in situ</i>	rak <i>in situ</i>	brak raka <i>in situ</i>	rak <i>in situ</i>	brak raka <i>in situ</i>	rak <i>in situ</i>
Ogółem	66	14	64	14	65	9
Nawrót (po 9 miesiącach badania lub później)	36	6	39	7	31	3
Zaburzenia protokołu badania	6	1	8	1	14	6
Progresja	4	4	5	2	8	0
Działania/zdarzenia niepożądane	4	0	5	2	3	0
Zgon	4	1	1	2	2	0
Odmowa udziału w badaniu	5	0	1	0	1	0
Utrata z okresu obserwacji	1	0	1	0	1	0
Inne	6	2	2	0	5	0

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** mitomycyna przez 6 miesięcy.

W tabeli poniżej podano wyniki raportowane dla wszystkich 469 pacjentów zrandomizowanych do badania, dla średniego okresu obserwacji wynoszącego: 32 miesiące (zakres: 12-56 miesięcy) [20] oraz 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy) [21], [22]. Obliczeń istotności statystycznych dokonywano jedynie dla najnowszych dostępnych wyników dla każdego punktu końcowego. W tabeli zaprezentowano również wyniki dla grupy leczonej mitomycyną (MMC), z uwagi na fakt, że w innych badaniach w których analizowano szczep BCG-RIVM stanowiła ona jedyny oceniany komparator i wyniki dla grupy leczonej MMC były przedstawiane. Obliczeń istotności statystycznej dokonywano jednak tylko dla porównania BCG-RIVM względem BCG-Tice, które stanowiło komparator dla interwencji wnioskowanej w niniejszej analizie klinicznej.

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



Tabela 30. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice, populacja z rakiem brodawkowatym; dane z referencji [20], [21], [22].

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*	Grupa kontrolna (BCG-Tice)*	Grupa kontrolna (MMC)**	Wartość różnicy pomiędzy grupami BCG-RIVM vs BCG-Tice [#] RR [95% CI]	Wartość P
Raki brodawkowate ogółem			N=134	N=117	N=136	-	
Przeżycie wolne od choroby; %±SE	1-roczone	[21], [22]^	70±4	66±5	73±4	NA	NA
		[20]^	69±4	68±4	76±4		
	2-letnie	[21], [22]^	61±5	53±5	61±5	NA	NA
		[20]^	62±5	54±5	65±5		
	3-letnie	[21], [22]^	55±5	42±5	59±5	NA	NA
	4-letnie	[21], [22]^	54±5	36±5	57±5	NA	NA
5-letnie	[21], [22]^	54±5***	36±5***	57±5***	NA	NA	
Przeżycie wolne od choroby		[22]^	bd	bd	bd	bd	0,07
Nawrót; n (%)		[21], [22]^	62 (46%)	75 (64%)	58 (43%)	0,72 [0,57; 0,90]	<0,05[#] NNT=6 [4; 19]
Progresja stadium zaawansowania (≥pT2); n (%)		[20]^, [21], [22]^	8 (6%)	7 (5%)	8 (6%)	1,00 [0,39; 2,58]	>0,05 [#]
Raki brodawkowate stopnia G3			N=25	N=23	N=26	-	
Przeżycie wolne od choroby; %±SE	1-roczone	[20]^	64±10	55±11	79±8	NA	NA
	2-letnie		50±12	46±13	brak nawrotów po 2 latach	NA	NA

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** mitomycyna przez 6 miesięcy. Okres obserwacji – ^średnia 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy), ^^średnia 32 miesiące (zakres: 12-56 miesięcy). &nie przeprowadzono porównania wobec MMC gdyż mitomycyna nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie, obliczeń istotności statystycznej dokonywano dla najnowszych dostępnych wyników dla każdego punktu końcowego. [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##}wartości podane w publikacji referencyjnej. *** brak nawrotów po 4 latach. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak podania liczebności pacjentów w poszczególnych latach.

Obliczenia własne wykazały istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka nawrotu w wyniku zastosowania szczepu BCG-RIVM względem szczepu BCG-Tice w terapii indukcyjnej nieinwazyjnego raka brodawkowatego pęcherza moczowego, podczas gdy analiza przeżycia wolnego od choroby nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepami BCG-RIVM i BCG-Tice. Parametr NNT wyniósł 6, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego szczepem BCG-RIVM u 6 chorych zamiast szczepu BCG-Tice, pozwoli uniknąć wystąpienia nawrotu u jednego z nich w średnim okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy.

Autorzy badania podali, że leczenie mitomycyną i BCG-RIVM było tak samo skuteczne ($p=0,53$) w zakresie przeżycia wolnego od choroby w populacji pacjentów z rakiem brodawkowatym, jednak MMC była bardziej skuteczna w zakresie analizy powyższego punktu końcowego od BCG-Tice ($p=0,01$), podczas gdy nie wykazano różnic pomiędzy szczepem BCG-RIVM i BCG-Tice [22]. Kolejny cykl podań BCG (RIVM lub Tice) nie miał wpływu na skuteczność leczenia pacjentów z rakiem brodawkowatym [20].

Tabela 31. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice, populacja z rakiem *in situ*; dane z referencji [20], [21], [22], [23].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*	Grupa kontrolna (BCG-Tice)*	Grupa kontrolna (MMC)**	Wartość różnicy pomiędzy grupami BCG-RIVM vs BCG-Tice [#] RR [95% CI]	Wartość p ^{##}
Rak <i>in situ</i>						
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	[21], [22]^	9/15 (60%)	17/23 (74%)	8/12 (67%)	0,67 [0,34; 1,16]	>0,05 [#]
	[20]^	7/15 (47%)	16/23 (70%)	5/12 (42%)		
Okres obserwacji, miesiące (zakres)	[23]&&	48 (15-72)	47 (21-72)	41 (15-65)	-	>0,05
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)		11/15 (73%)	14/22 (64%)	9/15 (60%)	1,15 [0,70; 1,82]	>0,05 [#]
Progresja, n/N (%)		7/15 (47%)	7/22 (32%)	4/15 (27%)	1,47 [0,64; 3,28]	>0,05
Czas do progresji, miesiące (zakres)		23 (6-70)	20 (6-44)	11 (6-13)	NA	>0,05
Współczynnik cystektomii, n/N (%)		5/15 (33%)	4/22 (18%)	2/15 (13%)	1,83 [0,61; 5,48]	>0,05 [#]
Czas do cystektomii, miesiące (zakres)		19 (10-27)	22 (10-37)	15 (14-16)	NA	NA
Zgon z powodu choroby, n/N (%)		3/15 (20%)	2/22 (9%)	2/15 (13%)	2,20 [0,48; 10,09]	>0,05 [#]
Czas do zgonu, miesiące (zakres)		36 (14-74)	41 (33-50)	18 (18-18)	NA	NA

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** mitomycyna przez 6 miesięcy. &nie przeprowadzono porównania wobec MMC gdyż mitomycyna nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie. Okres obserwacji – ^średnia 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy), ^^średnia 32 miesiące (zakres: 12-56 miesięcy), &&dla wszystkich grup ogółem – 45 miesięcy (zakres: 15-72 miesięcy). [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##}wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak wystarczających danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie skuteczności leczenia indukcyjnego pomiędzy szczepami BCG-RIVM i BCG-Tice w subpopulacji pacjentów z rakiem *in situ*.

Wyniki badania wskazują, że pacjenci z rakiem *in situ* nieodpowiadającym na leczenie dopęcherzowe charakteryzowali się istotnie statystycznie wyższym ryzykiem progresji ($p = 0,0012$) i cystektomii ($p = 0,008$) niż chorzy odpowiadający na zastosowane leczenie dopęcherzowe (bez względu na jego schemat) [23].

W referencji [25] przedstawiono wyniki wtórnej analizy danych pochodzących z badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26] dla co najmniej 3-letniego okresu obserwacji, które wykazały, że 3-letnie ryzyko nawrotu i progresji wynosiło odpowiednio 56% i 16% w łącznej grupie pacjentów leczonych zarówno BCG-RIVM jak i BCG-Tice ($N = 81$). Nie podano innych wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla poszczególnych grup wyodrębnionych zgodnie z zastosowanym leczeniem [25].

Wykazano, że zastosowanie inhibitorów tworzenia skrzepu fibrynowego (ang. *fibrin clot inhibitors*) podczas leczenia uzupełniającego nie wpływało na skuteczność dopęcherzowej terapii BCG [24].

Badanie DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31]

W poniższej tabeli przedstawiono przyczyny zakończenia badania u pacjentów w poszczególnych grupach dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat) [31].

Tabela 32. Przyczyny zakończenia udziału w badaniu; dane z referencji [31].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=171; n (%)	Grupa kontrolna (MMC)** N=173; n (%)
Zgon	10 (6)	15 (9)
Utrata z okresu obserwacji	17 (10)	12 (7)
Odmowa udziału w badaniu	7 (4)	4 (2)
Działania/zdarzenia niepożądane	8 (4)	4 (2)
Progresja do > pT1	9 (5)	2 (1)
Zaburzenia protokołu badania	4 (3)	5 (3)
Nawrót	59 (34)	67 (39)
Inne	21 (12)	23 (13)

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** mitomycyna przez 6 miesięcy. Okres obserwacji – mediana 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat).

W tabeli poniżej podano wyniki raportowane dla wszystkich 344 chorych u których przeprowadzono ocenę skuteczności (nie przedstawiano wstępnych wyników badania opisanych w publikacjach [27], [28] ze względu na fakt, iż nie obejmowały one wszystkich chorych włączonych do badania a okres obserwacji był krótki – 12-13 miesięcy). Prezentowane poniżej wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego: mediana 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat) [31], średni okres obserwacji 34 miesiące [29], średnia dla obu grup 21,25 miesiąca (21,06 miesiąca w grupie BCG i 21,43 miesiąca w grupie MMC) [30]. W tabeli zaprezentowano również wyniki dla grupy leczonej mitomycyną (MMC), która stanowiła jedyny oceniany w badaniu komparator i punkt odniesienia dla uzyskanych efektów klinicznych leczenia BCG, nie dokonując jednak obliczeń istotności statystycznej pomiędzy grupami (mitomycyna nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji w niniejszej analizie klinicznej).

Tabela 33. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs 6-miesięczne leczenie mitomycyną (MMC)#; dane z referencji [29], [30], [31].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* n/N (%)	Grupa kontrolna (MMC)** n/N (%)
Czas do pierwszego nawrotu – liczba zdarzeń	[31]^	76/159 (47,8%)	72/168 (42,9%)
Nawrót	[30]^	66/158 (42%)	60/167 (36%)
	[29]^	75/159 (47%)	70/168 (42%)
Nawrót w populacji z rakiem <i>in situ</i>	[31]^	11/22 (50%)	9/16 (56,3%)
Roczny współczynnik nawrotu	[31]^	0,164	0,157
	[29]^	0,18	0,18
	[30]^	0,28	0,24
Roczny współczynnik nawrotu w populacji z rakiem <i>in situ</i>	[31]^	0,164	0,203
Czas do progresji do choroby inwazyjnej – liczba zdarzeń	[31]^	21/171 (12,3%)	12/173 (6,9%)
Progresja w populacji nieobejmującej raka <i>in situ</i>	[31]^	17/147 (11,6%)	5/157 (3,2%)
Progresja w populacji z rakiem <i>in situ</i>	[31]^	4/24 (16,7%)	7/16 (43,8%)
Progresja do choroby inwazyjnej (≥T2)	[30]^	6 (4%)	2 (1%)
Czas przeżycia całkowitego - liczba zdarzeń	[31]^	46/171 (26,9%)	51/173 (29,5%)
Zgon z przyczyn: n/N (%)	choroba nowotworowa	[31]^	15/46 (33%)
	infekcja	[31]^	1/46 (2%)
	sercowo-naczyniowych	[31]^	16/46 (35%)
	przewlekła choroba	[31]^	0/46 (0%)
	inne	[31]^	9/46 (20%)
	nieznane	[31]^	5/46 (10%)

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** mitomycyna przez 6 miesięcy. #nie przeprowadzono porównania wobec MMC gdyż mitomycyna nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie. ^Okres obserwacji – mediana 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat); ^^średnia dla obu grup 21,25 miesiąca (21,06 miesiąca w grupie BCG i 21,43 miesiąca w grupie MMC), ^^średni okres obserwacji 34 miesiące.

Autorzy badania nie wykazali istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie: czasu do pierwszego nawrotu, czasu do progresji do choroby inwazyjnej, czasu przeżycia całkowitego, nawrotu w populacji z rakiem *in situ* oraz rocznego współczynnika nawrotu w populacji ogólnej i z rakiem *in situ*. Progresja do choroby inwazyjnej w grupie BCG wystąpiła u 11 pacjentów podczas leczenia i 10 chorych po zakończeniu leczenia BCG [31].

Badanie Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33]

W grupie leczonej BCG 5/163 (3,1%) chorych nie otrzymało wszystkich planowanych wlewek. Pełnego cyklu podań nie ukończyło 8/179 (4,5%) chorych w grupie leczonej indukcyjnie mitomycyną oraz 7,9% chorych w grupie leczonej mitomycyną przez 3 lata. Z badania utracono ogółem 11 pacjentów.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla grupy leczonej immunoterapią uzupełniającą BCG i również wyniki dla grupy leczonej mitomycyną (MMC), która stanowiła jedyny oceniany w badaniu komparator i punkt odniesienia dla uzyskanych efektów klinicznych leczenia BCG, nie dokonując jednak obliczeń

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



istotności statystycznej pomiędzy grupami (mitomycyna nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji w niniejszej analizie klinicznej).

Tabela 34. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs terapia indukcyjna MMC lub 3-letnia terapia podtrzymująca mitomycyną (MMC)#; dane z referencji [32].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=163	Grupa kontrolna (MMC-6 tygodni)** N=179	Grupa kontrolna (MMC-3 lata)*** N=153
Nawrót; n (%)	41 (25,2%)	46 (25,7%)	16 (10,5%)
2-letni współczynnik przeżycia bez nawrotu, %	68,5%	70,5%	88,3%
3-letni współczynnik przeżycia bez nawrotu, %	65,5%	68,6%	86,1%
3-letni współczynnik przeżycia bez nawrotu w subpopulacji pTaG2, %	74,0%	70,0%	89,6%
3-letni współczynnik przeżycia bez nawrotu w subpopulacji pT1G2, %	64,0%	74,2%	81,1%
3-letni współczynnik przeżycia bez nawrotu w subpopulacji pacjentów z pierwotnym rakiem pęcherza moczowego, %	70,0%	70,4%	85,4%
3-letni współczynnik przeżycia bez nawrotu w subpopulacji pacjentów z nawracającym rakiem pęcherza moczowego, %	26,4%	59,3%	92,3%

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** terapia indukcyjna mitomycyną przez 6 tygodni. *** 3-letnia terapia mitomycyną. #nie przeprowadzono porównania wobec MMC gdyż mitomycyna nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie. Okres obserwacji – mediana 2,9 lat [zakres: 0-6,6 lat].

W zakresie przeżycia wolnego od nawrotu odnotowano istotnie statystyczną przewagę mitomycyny podawanej przez 3 lata względem mitomycyny podawanej przez 6 tygodni ($p=0,0006$) i BCG ($p=0,0005$) [32].

Badanie Witjes i wsp. 1993 [34]

Spośród grupy badanej 15 chorych ukończyło terapię BCG, w grupie kontrolnej ukończyło 18 chorych. Ogółem, 16 z 49 chorych nie ukończyło wszystkich cykli leczenia BCG z powodu: działań/zdarzeń niepożądanych (N=10), zgonu niezwiązanego z rakiem pęcherza moczowego (N=2), odmowy pacjenta (N=2), zaburzeń protokołu (N=1) i przyczyn nieznanych (N=1).

Nie dokonywano obliczeń istotności statystycznej pomiędzy grupami, ze względu na fakt, iż podanie śródskórne BCG-RIVM nie stanowiło komparatora dla analizowanej interwencji w niniejszej analizie klinicznej.

Tabela 35. Skuteczność kliniczna leczenia BCG-RIVM [indukcja (wlewki dopęcherzowe) + roczna terapia podtrzymująca] vs leczenie BCG-RIVM [indukcja (wlewki dopęcherzowe + podania śródskórne) + roczna terapia podtrzymująca]; dane z referencji [34].

Punkt końcowy	Leczenie BCG-RIVM	
	Grupa badana (wlewki dopęcherzowe)* N=19	Grupa kontrolna (wlewki dopęcherzowe + podania śródskórne)** N=23
Nawrót w czasie 2 pierwszych lat; n (%)	5 (26,3%)	9 (39,1%)
Nawrót[^]; n (%)	10 (52,6%)	8 (34,8%)
Progresja ^{^^}; n (%)	0 (0%)	2 (8,7%)

#nie przeprowadzono porównania pomiędzy grupami, ponieważ podanie śródskórne BCG-RIVM nie stanowiło komparatora dla analizowanej interwencji w niniejszej analizie klinicznej. *terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca BCG-RIVM (6 dwutygodniowych podań BCG i 8 comiesięcznych podań BCG); **schemat terapeutyczny jak w grupie badanej, dodatkowo podczas leczenia indukcyjnego podawano śródskórnie BCG-RIVM. Okres obserwacji: średnia 41 miesiące [zakres: 0,5-65 miesięcy]; mediana w grupie badanej 44 miesiące, w grupie kontrolnej 43 miesiące [^]Mediana okresu obserwacji 47 miesięcy (zakres: 18-65 miesięcy). ^{^^}ze stadium pTa do pT1.

W czasie pierwszych 2 lat w obydwu grupach u dwóch pacjentów raportowano 2 nawroty, a u jednego chorego 3 nawroty. Po upływie 2 lat w obydwu grupach u 7 pacjentów nastąpił nawrót w okresie którego mediana wynosiła 35 miesięcy (zakres: 26-54 miesięcy) w grupie badanej i 37,5 miesięcy w grupie kontrolnej (zakres: 25-49 miesięcy). Progresja stadium zaawansowania pTa do pT1 obserwowana była w pierwszym roku, w drugim roku trwania badania wykazano progresję do choroby inwazyjnej u jednego chorego, który zmarł z powodu choroby przerzutowej po 47 miesiącach. Czterech dodatkowych chorych zmarło po upływie okresu którego mediana wynosiła 47 miesięcy (zakres: 41-54 miesięcy) bez nawrotu choroby [34].

5.2.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

Badanie Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice; dane z referencji [20], [21], [22].

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=149	Grupa kontrolna (BCG-Tice)* N=140	Grupa kontrolna (MMC)** N=148	Wartość różnicy pomiędzy grupami BCG-RIVM vs BCG-Tice#*** RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p ***
Bakteryjne zapalenie pęcherza, n	tak, n (%)	[20]^^, [21]^, [22]^	34 (22,8%)	38 (27,1%)	27 (18,2%)	0,84 [0,56; 1,25]	>0,05
	tak, nieprowadzące do opóźnienia podania		24	26	25	0,87 [0,53; 1,43]	>0,05
	tak, prowadzące do opóźnienia podania		10	11	1	0,85 [0,38; 1,91]	>0,05
	tak, prowadzące do zaprzestania leczenia		0	1	1	Peto OR=0,13 [0,003; 6,41]	>0,05
Chemiczne zapalenie pęcherza, n	tak, n (%)		48 (32,2%)	42 (30,0%)	26 (17,6%)	1,07 [0,76; 1,52]	>0,05
	tak, nieprowadzące do opóźnienia podania		45	40	25	1,06 [0,74; 1,51]	>0,05
	tak, prowadzące do opóźnienia podania		2	1	1	1,88 [0,25; 14,26]	>0,05
	tak, prowadzące do zaprzestania leczenia		1	1	0	0,94 [0,10; 8,95]	>0,05
Reakcje alergiczne, n	tak, n (%)		3 (2,0%)	3 (2,1%)	7 (4,7%)	0,94 [0,22; 4,02]	>0,05
	tak, nieprowadzące do opóźnienia podania		2	2	4	0,94 [0,17; 5,27]	>0,05
	tak, prowadzące do opóźnienia podania		2	2	1	0,94 [0,17; 5,27]	>0,05
	tak, prowadzące do zaprzestania leczenia		0	0	2	-	-
Inne miejscowe działania/zdarzenia niepożądane##, n	tak, n (%)		22 (14,8%)	23 (16,4%)	7 (4,7%)	0,90 [0,53; 1,53]	>0,05
	tak, nieprowadzące do opóźnienia podania		20	23	7	0,82 [0,47; 1,41]	>0,05
	tak, prowadzące do opóźnienia podania		2	0	0	Peto OR=7,003 [0,44; 112,66]	>0,05
Ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane, n	tak, n (%)		27 (18,1%)	38 (27,1%)	6 (4,1%)	0,67 [0,43; 1,03]	>0,05
	tak, nieprowadzące do opóźnienia podania	24	32	6	0,70 [0,44; 1,13]	>0,05	

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=149	Grupa kontrolna (BCG-Tice)* N=140	Grupa kontrolna (MMC)** N=148	Wartość różnicy pomiędzy grupami BCG-RIVM vs BCG-Tice#*** RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p ***	
	tak, prowadzące do opóźnienia podania		1	3	0	0,31 [0,05; 2,16]	>0,05	
	tak, prowadzące do zaprzestania leczenia		2	3	0	0,63 [0,13; 3,09]	>0,05	
Ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane; n								
Gorączka	<38,5°C	[20]^^	4	7	0	0,54 [0,17; 1,68]	>0,05	
	>38,5°C		1	2	0	0,47 [0,06; 3,55]	>0,05	
Objawy grypopodobne			4	11	1	0,34 [0,12; 0,99]	<0,05 NNT=20 [9; 1963]	
Nudności			1	2	0	0,47 [0,06; 3,55]	>0,05	
Złe samopoczucie			5	10	2	0,47 [0,17; 1,28]	>0,05	
Objawy skórne			0	0	1	-	-	
Ból stawów			1	1	0	0,94 [0,10; 8,95]	>0,05	
Zapalenie płuc			1	0	0	Peto OR=6,96 [0,14; 351,23]	>0,05	
Posocznica			0	1	0	Peto OR=0,13 [0,003; 6,41]	>0,05	
Inne			10	4	2	2,35 [0,80; 6,96]	>0,05	
Koniczność zaprzestania leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych; n (%)			[21]^	11 (7%)	5 (4%)	3 (2%)	2,07 [0,77; 5,59]	>0,05

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** mitomycyna przez 6 miesięcy. Okres obserwacji – ^średnia 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy), ^^średnia 32 miesiące (zakres: 12-56 miesięcy). #nie przeprowadzono porównania wobec MMC gdyż mitomycyna nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie. ##krwiomocz, zapalenie prostaty i zapalenie najądrza. ***wartości obliczone na podstawie danych z badania.

Obliczenia własne wykazały, że spośród analizowanych działań/zdarzeń niepożądanych jedynie objawy grypopodobne różniły się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) pomiędzy grupami i występowały rzadziej w grupie leczonej szczepem BCG-RIVM niż BCG-Tice. Parametr NNT wyniósł 20, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego szczepem BCG-RIVM u 20 chorych zamiast szczepu BCG-Tice, pozwoli uniknąć wystąpienia objawów grypopodobnych u jednego z nich w średnim okresie obserwacji wynoszącym 32 miesiące.

Autorzy badania nie wykazali istotnych statystycznie różnic dotyczących liczby i nasilenia działań/zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą leczoną BCG-RIVM i BCG-Tice. Wykazano, że chemiczne zapalenie pęcherza, inne miejscowe i ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane występowały istotnie statystycznie częściej podczas leczenia BCG niż mitomycyną. Jedynym poważnym działaniem/zdarzeniem niepożądającym było zapalenie płuc obserwowane podczas leczenia BCG-RIVM u jednego chorego [22]. Kolejny cykl podań BCG (RIVM lub Tice) nie miał wpływu na liczbę i nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych. Podczas badania nie raportowano zgonów związanych z zastosowanym leczeniem [20], [21], [22].

Wykazano, że zastosowanie inhibitorów tworzenia skrzepu fibrynowego (ang. *fibrin clot inhibitors*) podczas leczenia uzupełniającego nie wpływało znacząco na profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG, jedynie bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie nie stosującej inhibitorów tworzenia skrzepu fibrynowego ($p = 0,002$) [24].

Badanie DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31]

W tabeli przedstawione dane dotyczące profilu bezpieczeństwa, raportowane dla wszystkich 339 pacjentów, raportowane w publikacji [31].

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs 6-miesięczne leczenie mitomycyną (MMC)#; dane z referencji [31].

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=166	Grupa kontrolna (MMC)** N=173
Bakteryjne zapalenie pęcherza, n (%)	nigdy	[31]^	123 (74)	137 (79)
	niewymagające opóźnienia podania		31 (19)	31 (18)
	prowadzące do opóźnienia podania		11 (7)	5 (3)
	wymagające przerwania leczenia		1 (1)	0 (0)
Chemiczne zapalenie pęcherza, n (%)	nigdy		136 (81)	136 (79)
	niewymagające opóźnienia podania		28 (17)	33 (19)
	prowadzące do opóźnienia podania		1 (1)	3 (1)
	wymagające przerwania leczenia		1 (1)	1 (1)
Reakcje alergiczne, n (%)	nigdy		162 (97)	160 (93)
	niewymagające opóźnienia podania		2 (1)	10 (6)
	prowadzące do opóźnienia podania		1 (1)	0 (0)
	wymagające przerwania leczenia		1 (1)	3 (1)
Inne, n (%)	nigdy		166 (100)	169 (98)
	niewymagające opóźnienia podania		0 (0)	1 (1)
	prowadzące do opóźnienia podania		0 (0)	0 (0)
	wymagające przerwania leczenia		0 (0)	1 (1)

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** mitomycyna przez 6 miesięcy. #nie przeprowadzono porównania wobec MMC gdyż mitomycyna nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie. ^Okres obserwacji – mediana 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat).

Autorzy badania nie wykazali istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie profilu bezpieczeństwa. Ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane występowały z częstością 6% w grupie leczonej BCG i 3% w grupie leczonej mitomycyną [31].

Badanie Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33]

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs terapia indukcyjna MMC lub 3-letnia terapia podtrzymująca mitomycyną (MMC)#; dane z referencji [32].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=163; n (%)	Grupa kontrolna (MMC-6 tygodni)** N=179; n (%)	Grupa kontrolna (MMC-3 lata)*** N=153; n (%)
Bolesne oddawanie moczu	28 (17,3%)	21 (11,6%)	31 (20,5%)
Krwimocz	19 (11,6%)	1 (0,56%)	14 (9,4%)
Gorączka	15 (9,3%)	4 (2,1%)	4 (2,4%)
Złe samopoczucie	8 (4,7%)	7 (4,1%)	11 (7,1%)
Przerwanie leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych	3 (1,8%)	0 (0%)	8 (5,2%)

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); ** terapia indukcyjna mitomycyną przez 6 tygodni. ** 3-letnia terapia mitomycyną. #nie przeprowadzono porównania wobec MMC gdyż mitomycyna nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie. ^Okres obserwacji – mediana 2,9 lat [zakres: 0-6,6 lat].

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



Badanie Witjes i wsp. 1993 [34]

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa leczenia BCG-RIVM [indukcja (wlewki dopęcherzowe) + roczna terapia podtrzymująca] vs leczenie BCG-RIVM [indukcja (wlewki dopęcherzowe + podania śródskórne) + roczna terapia podtrzymująca]; dane z referencji [34].

Punkt końcowy		Leczenie BCG-RIVM	
		Grupa badana (wlewki dopęcherzowe)* N=24	Grupa kontrolna (wlewki dopęcherzowe + podania śródskórne)** N=25
Chemiczne zapalenie pęcherza moczowego, n	ogółem, n (%)	11 (46%)	18 (72%)
	nie wymagające opóźnień leczenia	6	11
	wymagające opóźnień leczenia	5	4
	wymagające przerwania leczenia	0	3
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego, n	ogółem, n (%)	4 (17%)	3 (12%)
	nie wymagające opóźnień leczenia	1	2
	wymagające opóźnień leczenia	2	0
	wymagające przerwania leczenia	1	1
Ogólnoustrojowe zdarzenia/działania niepożądane, n	ogółem, n (%)	8 (33%)	13 (52%)
	nie wymagające opóźnień leczenia	4	8
	wymagające opóźnień leczenia	1	2
	wymagające przerwania leczenia	3	3
Reakcje alergiczne wymagające przerwania leczenia, n (%)		2 (8%)	0 (0%)
Inne zdarzenia/działania niepożądane, n	ogółem, n (%)	5 (21%)	5 (20%)
	nie wymagające opóźnień leczenia	4	5
	wymagające przerwania leczenia	1	0

#nie przeprowadzono porównania pomiędzy grupami, ponieważ podanie śródskórne BCG-RIVM nie stanowiło komparatora dla analizowanej interwencji w niniejszej analizie klinicznej. *terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca BCG-RIVM (6 dwutygodniowych podań BCG i 8 comiesięcznych podań BCG); **schemat terapeutyczny jak w grupie badanej, dodatkowo podczas leczenia indukcyjnego podawano śródskórnie BCG-RIVM. Okres obserwacji: średnia 41 miesięcy [zakres: 0,5-65 miesięcy]; mediana w grupie badanej 44 miesiące, w grupie kontrolnej 43 miesiące.

5.2.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

W poniższych tabelach przedstawiono metodykę zidentyfikowanych badań.

Badanie Cho i wsp. 2012 [35]

Tabela 40. Opis metodyki badania Cho i wsp. 2012 [35].

Opis metodyki badania Cho i wsp. 2012 [35]	
Rodzaj badania	Obserwacyjne, retrospektywne.
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka (pierwotny T1G3).
Ocena stopnia złośliwości guza	Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 2004.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni; N=26) lub indukcyjna + podtrzymująca (terapia indukcyjna BCG-RIVM + leczenie podtrzymujące BCG-RIVM - 3 podania raz na tydzień w 3., 6., 12. i 18. miesiącu; N=27); ogółem N=53.
Grupa kontrolna	Terapia mitomycyną – MMC (MMC podawana 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni; N=29) lub MMC przez 6 tygodni + comiesięczne podania MMC przez rok; N=25; ogółem N=54.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: 6 tygodni – 18 miesięcy, okres leczenia MMC: 6 tygodni – 12 miesięcy; okres obserwacji: średnia 24,3±28,6 miesiąca.
Szczep/dawka BCG	RIVM – 2 x 10 ⁸ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od choroby	Czas od TURBT do pierwszego nawrotu lub ostatniej wizyty kontrolnej.
Nawrót	Nawrót potwierdzonej histopatologicznie zmiany nowotworowej.
Progresja	Rak inwazyjny lub przerzuty odległe.
Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano.
Metodyka oceny punktów końcowych	
W uzasadnionych przypadkach przeprowadzono ponowny zabieg TURBT, w okresie 2-6 tygodni od pierwszej resekcji zmian.	
Pacjenci u których odnotowano zgon bez potwierdzenia choroby lub zostali utraceni z badania przed nawrotem byli traktowani jako odcięci w momencie zgonu lub ostatniej wizyty kontrolnej.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Badanie retrospektywne – ocenę przeprowadzono u wszystkich pacjentów.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



Badanie Farah i wsp. 2014 [36]

Tabela 41. Opis metodyki badania Farah i wsp. 2014 [36].

Opis metodyki badania Farah i wsp. 2014 [36]	
Rodzaj badania	Nierandomizowane, jednoramienne.
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (rak o wysokim stopniu złośliwości Ta/T1 wraz z rakiem <i>in situ</i> oraz rak niskiego stopnia złośliwości ale o wysokim ryzyku nawrotu/progresji - guz wieloogniskowy i nawracający).
Ocena stopnia złośliwości guza	Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 2004.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + podtrzymująca (BCG-RIVM - comiesięczne podania przez 1 rok); N=60.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: 1 rok; okres obserwacji: mediana 3,98 lat (zakres: 8,28-93,6 miesięcy); średnia 4,1 lat.
Szczep/dawka BCG	RIVM – 2-3 x 10 ⁸ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Oporność (ang. <i>resistance</i>) na BCG	Utrzymująca się choroba w 3 miesiące po terapii indukcyjnej.
Choroba oporna na leczenie BCG (ang. <i>refractory</i>)	Niepowodzenie w osiągnięciu stanu wolnego od choroby po 6 miesiącach z powodu utrzymującej się lub gwałtownie nawracającej choroby.
Nawrót BCG	Nawrót po 6 miesiącach stanu wolnego od choroby.
Niepowodzenie leczenia BCG	Obecność choroby o wysokim stopniu złośliwości po 6 miesiącach (lub po 3 miesiącach jeśli początkowy guz był w stadium T1G3), pogorszenie parametrów choroby (wyższe stadium zaawansowania (T), złośliwości (G), zwiększenie liczby nawrotów lub wystąpienie raka <i>in situ</i>) lub wykrycie stadium pT2.
Progresja	Jakiegokolwiek pogorszenie parametrów choroby (włączając zmianę stadium pTa o niskiej złośliwości w zmianę o wysokiej złośliwości lub wykrycie stadium pT2).
Nietolerancja BCG	Przerwanie leczenia z powodu poważnych działań/zdarzeń niepożądanych ze strony dolnych dróg moczowych (jeśli wystąpiło podczas leczenia indukcyjnego nie było traktowane jako niepowodzenie leczenia BCG).
Metodyka oceny punktów końcowych	
Wszyscy chorzy poddani byli drugiemu zabiegowi TURBT, wykonywanemu w 6 tygodni po pierwszym, który miał wykazać doszczętność wykonanej resekcji zmian nowotworowych.	
Cystektomię rozpatrywano u pacjentów z progresją i pogorszeniem parametrów choroby opornych na BCG. Możliwe było również zastosowanie mitomycyny.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Badanie retrospektywne – ocenę przeprowadzono u wszystkich pacjentów.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

Badanie Debruyne i wsp. 1985 [39]

Tabela 42. Opis metodyki badania Debruyne i wsp. 1985 [39].

Opis metodyki badania Debruyne i wsp. 1985 [39]	
Rodzaj badania	Nierandomizowane, jednoramienne.
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=27.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: 6 tygodni; okres obserwacji: 18 tygodni.
Szczep/dawka BCG	RIVM – 1 x 10 ⁹ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji wszystkich pacjentów.	
BCG podawano dopęcherzowo i śródskórnice.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

Badanie Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38]

Badanie opisano w 2 publikacjach pełnotekstowych [37]-[38], w referencji [38] przedstawiono jedynie wyniki badań prowadzonych *in vitro*, w próbkach krwi pobranych od pacjentów, stąd wyniki te nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 43. Opis metodyki badania Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38].

Opis metodyki badania Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38]	
Rodzaj badania	Nierandomizowane, jednoramienne.
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego (nawracający pTaG1-3 i pT1G2-G3).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=30.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: 6 tygodni; okres obserwacji: 6 miesięcy.
Szczep/dawka BCG	RIVM – 1 x 10 ⁹ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Profil bezpieczeństwa	Nasilenie miejscowych reakcji skórnych definiowano w skali 0-4; gdzie 0- oznaczało brak reakcji, 1- niewielkie grudki, 2-grudki/krosty i umiarkowany rumień, 3-jak w punkcie 2. ale z silnym rumieniem i obrzękiem, 4 –jak w punkcie 3. z wrzodzeniem. Ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane oceniano poprzez analizę parametrów hematologicznych i biochemicznych. Oceniano również subiektywne działania/zdarzenia niepożądane (powiększenie wątroby, wzrost temperatury ciała, spadek masy ciała) i objawy ze strony pęcherza moczowego (częstomocz i krwiomocz).
Metodyka oceny punktów końcowych	
Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji wszystkich pacjentów.	
BCG podawano dopęcherzowo i śródskórnice.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



Badanie Lamm i wsp. 1992 [41]-[42]

Tabela 44. Opis metodyki badania Lamm i wsp. 1992 [41]-[42].

Opis metodyki badania Lamm i wsp. 1992 [41]-[42]	
Rodzaj badania	Retrospektywne, opis serii przypadków.
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	BCG podawane dopęcherzowo w ramach leczenia uzupełniającego; N=2 602.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG i obserwacji: nie podano.
Szczep/dawka BCG	Szczep RIVM, Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur; nie podano dawki.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Ocena bezpieczeństwa dotyczyła 2 602 pacjentów leczonych w ośrodkach w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Europie.	

Badanie Ströck i wsp. 2011 [40]

Tabela 45. Opis metodyki badania Ströck i wsp. 2011 [40].

Opis metodyki badania Ströck i wsp. 2011 [40]	
Rodzaj badania	Retrospektywne, opis serii przypadków.
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego (Ta-T1 i G2-G3 oraz rak <i>in situ</i>).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna BCG: (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) i/lub terapia podtrzymująca BCG (raz w miesiącu); N=13.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia BCG: kilkanaście tygodni; okres obserwacji: do 3 lat.
Szczep/dawka BCG	Szczep RIVM u 10 chorych i Tice u 3 chorych, nie podano dawki.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Profil bezpieczeństwa	Oceniano ryzyko wystąpienia późnej infekcji BCG związanej z wrzodzeniem pęcherza moczowego.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Przeanalizowano rekordy 858 chorych leczonych BCG w dwóch ośrodkach w Szwecji.	

5.2.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

Badanie Cho i wsp. 2012 [35]

Badanie przeprowadzono w populacji azjatyckiej (koreańscy). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania z uwzględnieniem pacjentów leczonych mitomycyną C z uwagi na fakt, że stanowiła ona jedyny punkt odniesienia dla grupy leczonej BCG-RIVM w badaniu Cho i wsp. 2012. Ponieważ jednak mitomycyna nie stanowi komparatora dla analizowanej interwencji w niniejszej analizie, nie

przeprowadzono porównań istotności statystycznej pomiędzy grupami.

Tabela 46. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego lub indukcyjnego + podtrzymującego* BCG-RIVM vs leczenie mitomycyną (indukcja lub indukacja + podtrzymanie); dane z referencji [35].**

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=53	Grupa kontrolna (MMC)** N=54
Mediana czasu do nawrotu, miesiące	24,0	26,0
2-letnie przeżycie wolne od nawrotu, %	45,7%	52,1%
Nawrót; n (%)	29 (54%)	32 (59%)
Progresja; n (%)	5 (9,4%)	4 (7,4%)

*terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni; N=26) lub indukcyjna + podtrzymująca (terapia indukcyjna BCG-RIVM + leczenie podtrzymujące BCG-RIVM - 3 podania raz na tydzień w 3., 6., 12. i 18. miesiącu; N=27). ** Mitomycyna (MMC) podawana 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni; N=29 lub MMC przez 6 tygodni + comiesięczne podania MMC przez rok; N=25. Okres obserwacji: średnia 24,3±28,6 miesiąca.

Autorzy badania podali, że nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami terapeutycznymi w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu i ryzyka progresji w populacji azjatyckiej [35].

Badanie Farah i wsp. 2014 [36]

Uwzględniając stopień złośliwości histologicznej wyróżniono dwie grupy chorych w badaniu: pacjenci wysokiego ryzyka z guzem niskiego stopnia złośliwości – N=37 (61,7%) – nawracający i wieloogniskowy rak nabłonkowy oraz pacjenci z guzem o wysokim stopniu złośliwości - N=23 (38,3%) - wieloogniskowy rak nabłonkowy.

U 55 z 60 chorych (92%) rak miał charakter wyłącznie brodawczaka, pierwotny rak *in situ* lub rak *in situ* współistniejący z rakiem brodawczakowatym rozpoznano u 5 chorych (8%). Spośród 60 chorych, 70% (N=42) ukończyło zaplanowany protokół badania.

U 16 chorych przerwanie leczenia nastąpiło z powodu poważnych działań/zdarzeń niepożądanych ze strony dolnych dróg moczowych, nietolerancja BCG wystąpiła u 11 z 18 wycofanych z badania chorych (61,1%), choroba oporna na BCG (ang. *BCG refractory*) u 3 z 18 (16,7%) chorych wycofanych z badania, a oporność na BCG (ang. *BCG resistance*) i posocznica u 2 z powyższych 18 chorych każde (11,1%). U dwóch chorych, u których wystąpiła posocznica BCG (definiowana jako ogólnoustrojowa infekcja BCG z utrzymującą się wysoką gorączką i pozytywnym wynikiem posiewu krwi wobec BCG) wymagane było leczenie przeciwgruźlicze i dalsze leczenie BCG zostało przerwane.

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



Tabela 47. Skuteczność kliniczna leczenia BCG-RIVM (indukcja+roczna terapia podtrzymująca); dane z referencji [36].

Punkt końcowy		Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*			
		Liczba pacjentów, N	Liczba zdarzeń, n (%)	Obserwacje ucięte, n (%)	Mediana [95% CI]
Przeżycie całkowite	wszyscy pacjenci	60	2 (3%)	58 (97%)	NA
Przeżycie wolne od nawrotu	wszyscy pacjenci	60	16 (27%)	44 (73%)	NA
	guzy o wysokiej złośliwości	23	6 (26%)	17 (74%)	NA
	guzy o niskiej złośliwości	37	10 (27%)	27 (73%)	NA
Przeżycie wolne od progresji	wszyscy pacjenci	60	5 (8%)	55 (92%)	NA
	guzy o wysokiej złośliwości	23	3 (13%)	20 (87%)	NA
	guzy o niskiej złośliwości	37	2 (5%)	35 (95%)	NA
Przeżycie wolne od cystektomii	wszyscy pacjenci	60	7 (12%)	53 (88%)	NA

*terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + podtrzymująca (BCG-RIVM - comiesięczne podania przez 1 rok). Okres obserwacji: mediana 3,98 lat (zakres: 8,28-93,6 miesięcy); średnia 4,1 lat. NA-nie oszacowano.

Tabela 48. Skuteczność kliniczna leczenia BCG-RIVM (indukcja+roczna terapia podtrzymująca); dane z referencji [36].

Punkt końcowy		Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=60
Nawrót choroby, n (%)	nie	44 (73,3%)
	tak	16 (26,7%)
Mediana czasu do nawrotu (zakres), miesiące		24,2 (3,12-78)
3-letnie przeżycie wolne od nawrotu, %	wszyscy pacjenci [95% CI]±SE	72,5% [57,67; 82,98]±6,4
	guzy o wysokiej złośliwości	69,9%
	guzy o niskiej złośliwości	74%
5-letnie przeżycie wolne od nawrotu, %	wszyscy pacjenci	68,9% [52,9; 80,5]±7,05
	guzy o wysokiej złośliwości	69,9%
	guzy o niskiej złośliwości	69%
Wynik histologiczny nawrotu raka, n (% liczby pacjentów z nawrotem)	T1 o wysokiej złośliwości	4 (25,0%)
	Ta o wysokiej złośliwości	2 (12,5%)
	Ta o niskiej złośliwości	10 (62,5%)
Terapia po nawrocie (ratunkowa), n (% liczby pacjentów z nawrotem)	cystektomia	4 (25,0%)
	mitomycyna C	6 (37,5%)
	cystoskopia kontrolna i TURBT	6 (37,5%)
Późniejszy nawrót, n (%)	nie	52 (86,7%)
	tak	8 (13,3%)
Wynik histologiczny późniejszego nawrotu raka, n (% liczby pacjentów z późniejszym nawrotem)	T1 o niskiej złośliwości	1 (12,5%)
	Ta o niskiej złośliwości	7 (87,5%)
Terapia po późniejszym nawrocie (ratunkowa), n (% liczby pacjentów z późniejszym nawrotem)	cystektomia	1 (12,5%)
	mitomycyna C	2 (25%)
	cystoskopia kontrolna i TURBT	5 (62,5%)
Progresja choroby, n (%)	nie	55 (91,7%)

Punkt końcowy		Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=60
	tak	5 (8,3%)
Mediana czasu do progresji (zakres), miesiące		33 (13,9-43,2)
3-letnie przeżycie wolne od progresji, %	wszyscy pacjenci [95% CI]±SE	93,9% [82,4; 98]±3,4
	guzy o wysokiej złośliwości	88,7%
	guzy o niskiej złośliwości	96,9%
5-letnie przeżycie wolne od progresji, %	wszyscy pacjenci	87,9% [72,8; 94,9]±5,2
	guzy o wysokiej złośliwości	78,8%
	guzy o niskiej złośliwości	92,4%
Wynik histologiczny progresji choroby, n (% liczby pacjentów z progresją choroby)	T1 o wysokiej złośliwości	3 (60,0%)
	T2	2 (40,0%)
Terapia po progresji, n (% liczby pacjentów z progresją)	cystektomia	2 (40,0%)
	cystoskopia kontrolna i TURBT	2 (40,0%)
	ogólnoustrojowa chemioterapia	1 (20,0%)
Przeżycie, n (%)		58 (96,7%)
Zgon z innych przyczyn#, n (%)		2 (3,3%)
3-letnie przeżycie całkowite, wszyscy pacjenci; % [95% CI]±SE		100% [NA]±NA
5-letnie przeżycie całkowite, wszyscy pacjenci; % [95% CI]±SE		92,7% [73,7; 98,2]±4,98

*terapia indukcyjna (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + podtrzymująca (BCG-RIVM - comiesięczne podania przez 1 rok). Okres obserwacji: mediana 3,98 lat (zakres: 8,28-93,6 miesięcy); średnia 4,1 lat. #jeden zawał serca i jeden z powodu wtórnej posocznicy wywołanej perforacją zastępczego pęcherza jelitowego. NA-nie oszacowano.

Spośród 16 chorych u których raportowano nawrót, wystąpił on: w pierwszym roku (N=5), w latach 1-5 (N=10), a u jednego chorego po 5 latach. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy pacjentami z guzami o niskim i wysokim stopniu złośliwości w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu ($p=0,88$) i progresji ($p=0,19$). Progresja wystąpiła w okresie od 1. do 4 lat (N=5). Trzech chorych uległo progresji ze stadium pTa/pT1 o niskim stopniu złośliwości do stadium pT1G3 i tylko dwóch ze stadium T1G3 do pT2 (u obydwu chorych wykazano naciekanie naczyń limfatycznych przed włączeniem do badania). W analizowanym okresie obserwacji (średnia 4,1 lat) nie raportowano zgonów z powodu raka pęcherza moczowego [36].

Badanie Ströck i wsp. 2011 [40]

W tabeli przedstawiono dane dla 10 pacjentów leczonych szczepem BCG-RIVM oraz 3 chorych otrzymujących szczep BCG-Tice.

Spośród 858 chorych leczonych terapią uzupełniającą BCG [szczep RIVM (N=320), BCG-Tice (N=454) i BCG-Danish 1331 (N=80)] zidentyfikowano 13 chorych u których rozpoznano duży, gruźliczopodobny wrzód pęcherza moczowego. Wyniki onkologiczne powyższych 13 pacjentów były dobre i zostały przedstawione w poniższej tabeli.

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



Tabela 49. Skuteczność kliniczna leczenia BCG-RIVM i BCG-Tice; dane z referencji [40].

Pacjent*	Całkowita liczba wlewek BCG	Okres obserwacji, miesiące	Wynik skuteczności (miesiące)
1	6	100	pierwszy nawrót (61), T2G3 (80), cystektomia (83), zgon z powodu glejaka mózgu (100)
2	6+2	54	brak nawrotu, zgon z powodu zawału serca (60)
3	6+3	43	nawrót TaG2 (30), TaG1 (40), zgon z powodu udaru (50)
4	6	66	brak nawrotu
5	6	44	brak nawrotu
6	6	30	brak nawrotu
7	6	48	brak nawrotu
8	1+6	48	brak nawrotu
9	6	21	brak nawrotu, zgon z nieznanych przyczyn (30)
10	6+2	29	nawrót TaG1 (25), prawidłowy wynik cystoskopii (29)
11	6+3	15	brak nawrotu
12	6	26	brak nawrotu
13	6	15	nawrót TaG3 (1), prawidłowy wynik cystoskopii (15)
Mediana	6	43	-
Zakres	6-9	15-100	-

*pierwszych trzech pacjentów leczonych BCG-Tice, pozostałych 10 leczonych BCG-RIVM.

5.2.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH

Badanie Debruyne i wsp. 1985 [39]

Wszyscy chorzy ukończyli zaplanowane cykle leczenia.

Tabela 50. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM; dane z referencji [39].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)* N=27; n (%)
Złe samopoczucie	1 (3,7%)
Powiększenie węzłów chłonnych	2 (7,4%)
Objawy podrażnienia pęcherza moczowego [^]	12 (44,4%)

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); Okres obserwacji – 18 tygodni. [^]objawy te raportowano u 12 pacjentów jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

W okresie tygodnia po podaniu wlewki BCG moc chorych był wolny od bakterii BCG, a występujące miejscowe działania/zdarzenia niepożądane miały charakter łagodny [39].

Badanie Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38]

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM; dane z referencji [37].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*; n									
	Przed terapią	Podczas terapii (tygodnie)					Po terapii (tygodnie)			
		1	2	3	4	5	1	4	13	26
Liczba analizowanych pacjentów	30	30	30	30	30	30	30	30	24	15
Obrzęk pachwinowych węzłów chłonnych	2	3	2	2	2	2	2	1	0	0
Powiększenie śledziony	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Powiększenie wątroby	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Złe samopoczucie	nie dotyczy	2	1	2	2	1	2	1	0	0

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); Okres obserwacji – 6 miesięcy.

Podczas badania nie obserwowano wzrostu średniej temperatury ciała pacjentów o więcej niż 0,3°C oraz zmiany średniej masy ciała. W 3 miesiące po zakończeniu terapii u żadnego chorego nie raportowano powiększenia węzłów chłonnych.

Tabela 52. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM - reakcje skórne; dane z referencji [37].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*; n									
	Stopień nasilenia	Podczas terapii (tygodnie)					Po terapii (tygodnie)			
		1	2	3	4	5	1	4	13	26
Liczba analizowanych pacjentów, n	30	30	30	30	30	30	30	30	24	15
0-brak reakcji	0	6	1	0	0	0	0	0	5	5
1-niewielkie grudki	1	14	15	11	7	5	7	11	6	8
2-grudki/krosty i umiarkowany rumień	2	7	9	11	12	14	14	13	10	2
3-jak w punkcie 2. ale z silnym rumieniem i obrzękiem	3	1	0	3	5	5	6	6	3	0
4 –jak w punkcie 3. z wrzodzeniem	4	2	5	5	6	6	3	0	0	0

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); Okres obserwacji – 6 miesięcy.

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM - obecność bakterii BCG w moczu; dane z referencji [37].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*; n									
	Podczas terapii (tygodnie)					Po terapii (tygodnie)				
	1	2	3	4	5	1	4	13	26	52
Liczba analizowanych pacjentów, n	24	24	24	24	24	24	20	17	13	7
BCG w moczu	1	2	2	2	0	1	0	0	0	0

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); Okres obserwacji – 6 miesięcy.

Przed leczeniem BCG u 14 z 30 chorych obserwowano podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów, po zakończeniu leczenia obserwowano przejściowe podniesienie tego parametru u 14 pacjentów. U dwóch chorych raportowano wzrost liczby leukocytów. Podczas 6-miesięcznego okresu

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



obserwacji obserwowano przejściowy wzrost poziomu: granulocytów kwasochłonnych (N=12), granulocytów zasadochłonnych (N=4), neutrofilii (N=4), limfocytów (N=5), atypowych limfocytów (N=1) i monocytów (N=12).

Przed leczeniem podrażnienie pęcherza obserwowano u 7 (23%) chorych, w miesiąc po zakończeniu leczenia BCG objaw ten raportowano u 16 z 27 (59%) badanych chorych. Brak bakterii BCG w moczu obserwowany był u prawie wszystkich pacjentów w okresie 7 dni po wlewie BCG.

Badanie Lamm i wsp. 1992 [41]-[42]

Retrospektywne badanie będące opisem serii przypadków, dotyczącym porównania profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego różnymi szczepami BCG (szczep RIVM, Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur) pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Ocena dotyczyła 2 602 pacjentów leczonych w ośrodkach w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Europie.

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego BCG w zależności od zastosowanego szczepu BCG [41]-[42].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Ogółem n (%); N=2 602	Armand Frappier; %; N=718	Tice; %; N=726	Connaught; %; N=353	Pasteur; %; N=325	RIVM; %; N=129
Gorączka	75 (2,9%)	3,8%	4,7%	4,7%	0,6%	2,1%
Ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego	23 (0,9%)	1,8%	1,0%	0,2%	0,6%	0,0%
Zapalenie płuc/wątroby	18 (0,7%)	0,4%	0,8%	0,6%	1,2%	0,8%
Ból stawów	12 (0,5%)	0,7%	0,1%	0,6%	1,8%	0,0%
Krwiomocz	24 (1,0%)	0,3%	0,6%	2,4%	1,0%	0,4%
Wysypka	8 (0,3%)	0,4%	0,0%	0,9%	0,0%	0,0%
Niedrożność moczowodów	8 (0,3%)	0,6%	0,4%	0,2%	0,0%	0,0%
Zapalenie najądrza	10 (0,4%)	0,4%	0,0%	0,2%	1,2%	0,8%
Przykurcz pęcherza	6 (0,2%)	0,0%	0,3%	0,2%	0,6%	0,0%
Ropień nerki	2 (0,1%)	0,0%	0,0%	0,4%	0,0%	0,0%
Posocznica	10 (0,4%)	0,1%	0,4%	0,9%	0,2%	0,0%
Cytopenia	2 (0,1%)	0,0%	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem poszczególnych szczepów BCG w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa terapii [41]-[42].

Autorzy badania opisują też pokrótce działania/zdarzenia niepożądane towarzyszące terapii uzupełniającej BCG. Należą do nich miejscowe działania/zdarzenia niepożądane (dotyczące pęcherza moczowego lub organów mających kontakt z bakteriami BCG: bakteryjne – nie związane z BCG zapalenie pęcherza, chemiczne lub polekowe zapalenie pęcherza, łagodny lub poważny krwiomocz,

przykurcz pęcherza moczowego, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie jąder i najądrza, niedrożność moczowodów i ropień nerki) oraz ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane (gorączka, objawy grypopodobne, złe samopoczucie i dreszcze, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, ból i zapalenie stawów, ropień nerki, niedrożność moczowodów, cytopenia i posocznica [41]-[42].

Badanie Ströck i wsp. 2011 [40]

W tabeli poniżej przedstawiono dane dla 10 pacjentów leczonych szczepem BCG-RIVM oraz 3 chorych otrzymujących szczep BCG-Tice.

Spośród 858 chorych leczonych terapią uzupełniającą BCG [szczep RIVM (N=320), BCG-Tice (N=454) i BCG-Danish 1331 (N=80)] zidentyfikowano 13 chorych u których rozpoznano duży, gruźliczopodobny wrzód pęcherza moczowego. Dziesięciu spośród 13 powyższych pacjentów leczonych było BCG-RIVM, co oznacza, że 10 z 320 chorych leczonych BCG-RIVM (3,1%) rozwinęło przewlekłą infekcję BCG, w porównaniu do 3 z 454 pacjentów leczonych BCG-Tice (0,7%) – p dla porównania między grupami <0,01, która była skutecznie leczona ryfampicyną.

Tabela 55. Profil bezpieczeństwa leczenia BCG-RIVM i BCG-Tice; dane z referencji [40].

Pacjent*	Całkowita liczba wlewek BCG	Czas od pierwszej wlewki do zmian w pęcherzu, miesiące	Czas od ostatniej wlewki do pozytywnego wyniku posiewu, miesiące	Czas od wystąpienia zmian do pozytywnego wyniku posiewu, miesiące	Objawy w momencie wykazania pozytywnego wyniku posiewu
1	6	7	34	29	częstomocz, parcia naglące
2	6+2	3	14	16	brak
3	6+3	19	5	5	parcia naglące
4	6	11	18	9	brak
5	6	3	3	1	częstomocz, parcia naglące
6	6	12	30	19	brak
7	6	8	31	25	częstomocz
8	1+6	34	14	3	brak
9	6	11	11	0	brak danych
10	6+2	12	9	1	brak
11	6+3	3	9	10	parcia naglące, bolesne oddawanie moczu
12	6	6	21	15	brak
13	6	2	5	6	parcia naglące, uczucie dyskomfortu
Mediana	6	8	14	9	-
Zakres	6-9	2-34	3-34	0-29	-

*pierwszych trzech pacjentów leczonych BCG-Tice, pozostałych 10 leczonych BCG-RIVM.

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



5.2.3. PODSUMOWANIE ANALIZY EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN), SZCZEP RIVM (BCG-MEDAC®) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO

Na podstawie zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych możliwe było przeprowadzenie porównania tylko z jednym wybranym komparatorem - innym niż RIVM szczepem BCG (szczep BCG-Tice). Wyniki tego porównania przedstawione zostały w poniższej tabeli. Pomimo niewielkiej liczby ocenianych punktów końcowych wykazano, że terapia indukcyjna BCG-RIVM prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia ryzyka nawrotu w porównaniu do leczenia indukcyjnego BCG-Tice w populacji chorych z rakiem brodawczakowatym, w średnim okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby ($p = 0,07$) [18]-[26].

Tabela 56. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice, populacja z rakiem brodawczakowatym; dane z referencji [20], [21], [22].

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*; N=134	Grupa kontrolna (BCG-Tice)*; N=117	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]	Wartość p
Przeżycie wolne od choroby; %±SE	1-roczenie	średnia 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy)	[21], [22]	70±4	66±5	NA	NA
	3-letnie		[21], [22]	55±5	42±5	NA	NA
	5-letnie		[21], [22]	54±5***	36±5***	NA	NA
Nawrót; n (%)			[21], [22]	62 (46%)	75 (64%)	0,72 [0,57; 0,90]	<0,05# NNT=6 [4; 19]
Progresja stadium zaawansowania (≥pT2); n (%)		[21], [22]	8 (6%)	7 (5%)	1,00 [0,39; 2,58]	>0,05#	

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni). *wartości obliczone na podstawie danych z badania. **wartości podane w publikacji referencyjnej. *** brak nawrotów po 4 latach. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak podania liczebności pacjentów w poszczególnych latach.

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie skuteczności leczenia indukcyjnego pomiędzy szczepami BCG-RIVM i BCG-Tice w subpopulacji pacjentów z rakiem *in situ*.

Tabela 57. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice, populacja z rakiem *in situ*; dane z referencji [20], [21], [22], [23].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)*	Grupa kontrolna (BCG-Tice)*	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]	Wartość p ^{##}
Rak <i>in situ</i>						
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	średnia 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy)	[21], [22]	9/15 (60%)	17/23 (74%)	0,67 [0,34; 1,16]	>0,05 [#]
Odpowiedź na leczenie, n/N (%)	dla wszystkich grup ogółem 45 miesięcy (zakres: 15-72 miesięcy)	[23]	11/15 (73%)	14/22 (64%)	1,15 [0,70; 1,82]	>0,05 [#]
Progresja, n/N (%)			7/15 (47%)	7/22 (32%)	1,47 [0,64; 3,28]	>0,05
Czas do progresji, miesiące (zakres)			23 (6-70)	20 (6-44)	NA	>0,05
Zgon z powodu choroby, n/N (%)			3/15 (20%)	2/22 (9%)	2,20 [0,48; 10,09]	>0,05 [#]
Czas do zgonu, miesiące (zakres)			36 (14-74)	41 (33-50)	NA	NA

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni). *wartości obliczone na podstawie danych z badania. ##wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak wystarczających danych.

W tabeli poniżej zestawiono dane dla najważniejszych punktów końcowych raportowanych w trzech pozostałych randomizowanych badaniach klinicznych dla grupy badanej leczonej BCG-RIVM. W dwóch z tych badań BCG-RIVM stosowano w ramach leczenia indukcyjnego [27]-[31], [32]-[33], w trzecim również w ramach rocznej terapii podtrzymującej [34].

5.2. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie badań pierwotnych



Tabela 58. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG-RIVM na podstawie badań randomizowanych; dane z referencji [31], [32], [34].

Punkt końcowy		Referencja	Okres leczenia BCG	Okres obserwacji	Grupa badana (BCG-RIVM) n/N (%)
Nawrót		[31]	6 tygodni	mediana 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat)	76/159 (47,8%)
		[32]		mediana 2,9 lat (zakres: 0-6,6 lat)	41/163 (25,2%)
		[34]	1 rok	mediana 47 miesięcy (zakres: 18-65 miesięcy)	10/19 (52,6%) – 8/23 (34,8%)#
Nawrót w populacji z rakiem <i>in situ</i>		[31]	6 tygodni	mediana 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat)	11/22 (50%)
2-letni współczynnik przeżycia bez nawrotu, %		[32]		mediana 2,9 lat (zakres: 0-6,6 lat)	68,5%
3-letni współczynnik przeżycia bez nawrotu, %		[32]		mediana 2,9 lat (zakres: 0-6,6 lat)	65,5%
Roczny współczynnik nawrotu		[31]			0,164
Roczny współczynnik nawrotu w populacji z rakiem <i>in situ</i>		[31]			0,164
Progresja		[31]			21/171 (12,3%)
Progresja w populacji nieobejmującej raka <i>in situ</i>		[31]	1 rok	średnia 41 miesięcy (zakres: 0,5-65 miesięcy)	0/19 (0%) – 2/23 (8,7%)#
Progresja w populacji z rakiem <i>in situ</i>		[31]			
Zgon		[31]	6 tygodni	mediana 7,2 lat (maksymalnie 10,6 lat)	17/147 (11,6%)
Zgon z przyczyn:	choroba nowotworowa	[31]			15/46 (33%)
	infekcja	[31]			1/46 (2%)
	sercowo-naczyniowych	[31]			16/46 (35%)
	przewlekła choroba	[31]			0/46 (0%)
	inne	[31]			9/46 (20%)
	nieznane	[31]			5/46 (10%)

#w badaniu porównywano terapię wlewkami dopęcherzowymi BCG vs wlewkę dopęcherzową BCG + podania śródskórne BCG.

Wyniki zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych wskazują, że po leczeniu uzupełniającym BCG-RIVM ryzyko nawrotu wynosiło od 25% do 53% podczas gdy ryzyko progresji od 0% do 12% w analizowanych okresach obserwacji, które znacznie różniły się od siebie w badaniach. W populacji chorych z rakiem *in situ* ryzyko nawrotu i progresji wynosiło odpowiednio 50% i 17% w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 7,2 lat. Rozbieżność metodyki badań i schematów terapeutycznych nie pozwala na ocenę wpływu długości terapii uzupełniającej (indukcja vs podtrzymanie) z zastosowaniem szczepu BCG-RIVM w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34].

Analiza profilu bezpieczeństwa oparta na wynikach randomizowanych badań klinicznych wykazała, że podczas leczenia BCG-RIVM bakteryjne i chemiczne zapalenie pęcherza moczowego występowało u

odpowiednio 12%-26% i 19%-72% chorych, podczas gdy ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane u 18%-52% pacjentów. Konieczność zaprzestania leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii uzupełniającej BCG-RIVM dotyczyła 2%-8% chorych. Reakcje alergiczne raportowane były u 2%-3% chorych, bolesne oddawanie moczu u 17%, krwimocz u 12%, a gorączka u 9% chorych [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34]. Wykazano, że spośród analizowanych działań/zdarzeń niepożądanych jedynie objawy grypopodobne występowały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) rzadziej w grupie leczonej szczepem BCG-RIVM niż BCG-Tice [18]-[26].

Wyniki skuteczności leczenia uzupełniającego BCG-RIVM raportowane w badaniach nierandomizowanych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 59. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG-RIVM na podstawie badań nierandomizowanych; dane z referencji [35], [36].

Punkt końcowy	Referencja	Okres leczenia	Okres obserwacji	Grupa badana (leczenie BCG-RIVM)
Mediana czasu do nawrotu (zakres), miesiące	[35]	6 tygodni-18 miesięcy	średnia 24,3±28,6 miesiąca	24,0
	[36]*	1 rok	mediana 3,98 lat (zakres: 8,28-93,6 miesięcy); średnia 4,1 lat	24,2 (3,12-78)
2-letnie przeżycie wolne od nawrotu, %	[35]	6 tygodni-18 miesięcy	średnia 24,3±28,6 miesiąca	45,7%
3-letnie przeżycie wolne od nawrotu, %	[36]*	1 rok	mediana 3,98 lat (zakres: 8,28-93,6 miesięcy); średnia 4,1 lat	72,5%
5-letnie przeżycie wolne od nawrotu, %	[36]*			68,9%
Nawrót; n/N (%)	[35]	6 tygodni-18 miesięcy	średnia 24,3±28,6 miesiąca	29/53 (54%)
	[36]*	1 rok	mediana 3,98 lat (zakres: 8,28-93,6 miesięcy); średnia 4,1 lat	16/60 (26,7%)
Progresja; n/N (%)	[35]	6 tygodni-18 miesięcy	średnia 24,3±28,6 miesiąca	5/53 (9,4%)
	[36]*	1 rok	mediana 3,98 lat (zakres: 8,28-93,6 miesięcy); średnia 4,1 lat	5/60 (8,3%)
33 (13,9-43,2)				
93,9%				
87,9%				
58/60 (96,7%)				
100%				
92,7%				

*do badania włączono tylko chorych z rakiem w stadium T1G3.

Odsetek pacjentów, u których raportowano nawrót lub progresję choroby po leczeniu uzupełniającym BCG-RIVM w badaniach nierandomizowanych mieścił się w zakresie raportowanym w badaniach randomizowanych. Trzy i pięcioletnie przeżycie pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza

moczowego wysokiego ryzyka (pierwotny guz w stadium T1G3) leczonych terapią uzupełniającą BCG-RIVM przez rok wynosiło odpowiednio 100% i 92,7% [35], [36].

Uwzględniając wynik nierandomizowanego badania [41]-[42] dotyczącego porównania profilu bezpieczeństwa różnych szczepów BCG (szczep RIVM, Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur) można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem poszczególnych szczepów BCG w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG.

Do najczęstszych działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii uzupełniającej BCG (bez względu na zastosowany szczep) należą: miejscowe działania/zdarzenia niepożądane (dotyczące pęcherza moczowego lub organów mających kontakt z bakteriami BCG: bakteryjne – nie związane z BCG zapalenie pęcherza, chemiczne lub polekowe zapalenie pęcherza, łagodny lub poważny krwimocz, przykurcz pęcherza moczowego, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie jąder i najądrza, niedrożność moczowodów i ropień nerki) oraz ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane (gorączka, objawy grypopodobne, złe samopoczucie i dreszcze, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, ból i zapalenie stawów, ropień nerki, niedrożność moczowodów, cytopenia i posocznica [41]-[42]).

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI

Zidentyfikowane badania w których stosowano szczep BCG-RIVM pozwoliły na przeprowadzenie porównania z jednym tylko schematem leczenia wybranym na komparator dla wnioskowanej interwencji - z innym szczepem BCG który stanowiło BCG-Tice. Porównanie to oparte zostało na jednym tylko badaniu i dotyczyło niewielkiej liczby punktów końcowych. W związku z powyższym, w niniejszej analizie zdecydowano o przedstawieniu również wyników randomizowanych badań klinicznych (o najwyższej wiarygodności), które dotyczyły porównania innych niż RIVM szczepów BCG z wybranym komparatorem – brakiem interwencji (tylko obserwacja pacjentów). Postępowanie takie było uzasadnione brakiem wiarygodnych dowodów klinicznych sugerujących różnice w skuteczności leczenia pomiędzy poszczególnymi szczepami BCG w analizowanym wskazaniu.

5.3.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCZERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odszukano badania RCT pozwalające na przeprowadzenie bezpośredniego porównania terapii uzupełniającej BCG względem braku leczenia uzupełniającego BCG (braku interwencji) w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Odszukano 8 randomizowanych badań klinicznych: Lamm i wsp. 1985 [46]-[49], Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61], Krege i wsp. 1996 [43], Ibrahim i wsp. 1988 [53], Pagano i wsp. 1991 [44]-[45], Melekos i wsp. 1990 [50], Melekos i wsp. 1993 [51]-[52], DAncona i wsp. 1991 [54]. W żadnym z badań nie stosowano szczepu BCG-RIVM. **We wszystkich badaniach, przed rozpoczęciem leczenia BCG pacjenci poddani zostali zabiegowi TURBT.** Zidentyfikowane badania dotyczyły leczenia pacjentów wysokiego i pośredniego ryzyka, niemniej, w następujących badaniach [46]-[49], [55]-[61], [53], [50], [51]-[52], [54] nie istniała pewność, że do badania nie zakwalifikowano również chorych niskiego ryzyka (opis kryteriów włączenia pacjentów do badań nie pozwalał na taką ocenę).

Analiza metodyki zidentyfikowanych badań wykazała dużą heterogeniczność dotyczącą m. in. schematu podań, drogi podań, charakterystyki pacjentów, okresu leczenia i obserwacji, postępowania z pacjentami w momencie nawrotu choroby, liczebności grup, definicji punktów końcowych oraz stadium zaawansowania/złośliwości choroby determinującej przydział do grup ryzyka, co uniemożliwiło przeprowadzenie meta-analizy wyników odszukanych badań [43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61].

Dwa spośród zidentyfikowanych badań dotyczyło porównania terapii indukcyjnej BCG względem braku interwencji Lamm i wsp. 1985 [46]-[49], Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61], pozostałe badania dotyczyły porównania terapii indukcyjnej z następującą terapią podtrzymującą trwającą od 4 miesięcy do ponad 2 lat [43], [44]-[45], [50], [51]-[52], [53], [54].

W poniższych tabelach przedstawiono metodykę zidentyfikowanych badań.

Badanie Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]

Badanie opisano w czterech publikacjach pełnotekstowych: Lamm i wsp. 1980 [46], Lamm i wsp. 1981 [47], Lamm i wsp. 1982 [48] i Lamm i wsp. 1985 [49], w których zaprezentowano wyniki dla różnych okresów obserwacji - zakres: 3 do 24 miesięcy [47]; zakres: 3 do 30 miesięcy [48], mediana 30 miesięcy - zakres: 3 do 60 miesięcy [49]; w publikacji Lamm i wsp. 1980 [46] przedstawiono wstępne wyniki badania dla 43 chorych, poddanych obserwacji przez okres od 3 do 12 miesięcy. Dodatkowo, w

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



referencji [49] przedstawiono wyniki drugiej części badania, w której chorzy z grupy badanej zostali włączeni do terapii podtrzymującej BCG podawanym dopęcherzowo i przezskórnie, a chorzy z grupy kontrolnej do terapii podtrzymującej BCG podawanym tylko dopęcherzowo. Ponieważ przydział do tych grup nie był losowy (brak randomizacji), a wynikał jedynie ze zgody pacjenta na dalszy udział w badaniu, wyniki drugiej części próby klinicznej nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie [49].

Tabela 60. Opis metodyki badania Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]*.

Opis metodyki badania Lamm i wsp. 1985 [49], [48]	
Populacja	Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego o pośrednim i wysokim ryzyku.
Ocena stopnia zaawansowania/złośliwości guza	Oceny stopnia zaawansowania/złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją ang. <i>American Joint Committee grading system</i> .
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=30.
Grupa kontrolna	Brak interwencji; N=29.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 6 tygodni grupa badana, brak leczenia - grupa kontrolna; okres obserwacji (zakres: 3 do 30 miesięcy) [48], mediana 30 miesięcy (zakres: 3-60 miesięcy) [49].
Szczep/dawka BCG	Pasteur-120 mg + 5 mg BCG podawane przezskórnie.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas do nawrotu	Brak definicji.
Nawrót	Nawrót potwierdzano badaniem histopatologicznym wycinków.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
W każdej z grup dozwolone było dodatkowe leczenie obejmujące cystektomię, dopęcherzową chemioterapię lub radioterapię, jeśli zaistniała ku temu kliniczna potrzeba.	
BCG podawano dopęcherzowo i przezskórnie.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Wyniki przedstawiono dla pacjentów, dla których okres obserwacji wynosił ponad 3 miesiące (28 chorych z grupy badanej i 26 z grupy kontrolnej) w referencji [48] i 30 chorych z grupy badanej oraz 27 z grupy kontrolnej w referencji [49].	

*W tabeli przedstawiono najbardziej aktualne dane z badania przedstawione w referencjach [48], [49].

Badanie Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61]

Badanie opisano w 7 publikacjach pełnotekstowych. W referencji Herr i wsp. 1983 przedstawiono wstępne wyniki badania dotyczące skuteczności zastosowanego leczenia w populacji pacjentów z rakiem *in situ* [56], obejmującej 17 chorych w grupie badanej i 24 w grupie kontrolnej. Średni okres obserwacji chorych w referencji [56] wynosił 18 miesięcy (zakres: 12-30 miesięcy). W kolejnych referencjach przedstawiono wyniki dla całej zrandomizowanej do badania populacji pacjentów (N=43 chorych w grupie badanej i N=43 chorych w grupie kontrolnej) dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła: 30 miesięcy (zakres: 24-52 miesiące) [55], [57]; 72 miesiące (zakres: 14-108 miesięcy) [58]. Okres obserwacji w publikacji [59] wynosił 10 lat. W publikacji [60] przedstawiono wyniki pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1G3 pochodzące z co najmniej 15-letniego okresu obserwacji. Do tej populacji chorych zakwalifikowano pacjentów z rakiem T1 rozpoznanym po pierwszym lub drugim zabiegu resekcji; wszystkie nowotwory charakteryzował wysoki stopień złośliwości (41 chorych z G3 i 7 z G2). Wyniki pochodzące z 15-letniego okresu

obserwacji (mediana 184 miesiące) dla całej populacji pacjentów włączonych do badania opisane zostały w referencji [61], jednak nie uwzględniono w niej podziału na grupy pierwotnie zrandomizowane do grupy badanej i kontrolnej.

Tabela 61. Opis metodyki badania Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61].

Opis metodyki badania Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61]	
Populacja	Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego o pośrednim i wysokim ryzyku, również z rakiem inwazyjnym w wywiadzie.
Ocena stopnia zaawansowania/złośliwości guza	Oceny stopnia zaawansowania/złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją ang. <i>American Joint Committee</i> .
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni, zarówno dopęcherzowo jak i przezskórnie); N=43.
Grupa kontrolna	Brak interwencji; N=45.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 6 tygodni grupa badana; brak terapii w grupie kontrolnej; okres obserwacji: mediana: 30 miesięcy (zakres: 24-52 miesiące) [55], [57]; 72 miesiące (zakres: 14-108 miesięcy) [58]; okres obserwacji – 10 lat [59], co najmniej 15 lat [60].
Szczep/dawka BCG	Pasteur (Armand Frappier) - 120 mg + podania przezskórne (5×10^7 CFU).
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Nawrót	Brak definicji.
Przeżycie wolne od nawrotu	Brak definicji.
Progresja (miejscowa lub ogólnoustrojowa)	Histopatologicznie potwierdzony rak inwazyjny lub przerzuty odległe [59].
Przeżycie wolne od progresji	Przeżycie od czasu randomizacji do punktu końcowego (progresja lub odcięcie) [59].
Przeżycie specyficzne dla choroby	Przeżycie bez zgonu spowodowanego rakiem urotelialnym. Przeżycie od czasu randomizacji do punktu końcowego (zgon z powodu raka pęcherza lub odcięcie) [59].
Całkowita odpowiedź	Brak nawrotu w badaniu cytoskopowym, negatywny wynik cytologii moczu i biopsji, poprawa w zakresie podrażnienia pęcherza (jeśli taki objaw występował).
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Wszyscy pacjenci byli makroskopowo wolni od choroby w momencie włączenia do badania. Do badania włączono również chorych z inwazyjnym rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie (w stadium T2a – ang. <i>superficial muscle invasion</i>); N=18,6% w grupie badanej i 7% w grupie kontrolnej, który został usunięty w wyniku zabiegu TURBT przed randomizacją.	
W przypadku progresji choroby wprowadzano inne metody terapii: ogólnoustrojową lub dopęcherzową chemioterapię lub radykalną cystektomię. Pacjenci z grupy kontrolnej z nawracającym nowotworem mogli przejść do grupy badanej po 6-miesięcznym okresie obserwacji.	
Analizę przeżyć przeprowadzano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
W analizie przeżycia wolnego od progresji, pacjenci z progresją raka pęcherza moczowego byli klasyfikowani jako chorzy nieodpowiadający, a pacjenci bez progresji jako odcięci. W analizie przeżycia specyficznego dla choroby, zgon z powodu jakiegokolwiek raka urotelialnego był oceniany jako zgon, natomiast chorzy, u których raportowano zgon z jakiegokolwiek innego powodu lub przeżycie byli traktowani jako pacjenci odcięci.	
Ocenę skuteczności przeprowadzano w zmodyfikowanej populacji (mITT) wszystkich pacjentów, u których możliwa była taka ocena (nie uwzględniono 2 pacjentów utraconych z grupy badanej).	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Badanie Krege i wsp. 1996 [43]

Tabela 62. Opis metodyki badania Krege i wsp. 1996 [43].

Opis metodyki badania Krege i wsp. 1996 [43]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka (stopień pT _a /pT ₁ G1–3 z wykluczeniem pT _a 1).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG podawane 1 raz w miesiącu, przez 4 miesiące); N=102.
Grupa kontrolna	Brak interwencji; N=122. <u>Nie uwzględniono pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej mitomycynę, ze względu na fakt, że nie stanowiła ona komparatora w niniejszej analizie.</u>
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: grupa badana - 5,5 miesiąca; grupa kontrolna – brak leczenia. Okres obserwacji: 36 miesięcy; średni czas obserwacji 20,18±15,76 miesiąca.
Szczep/dawka BCG	Connaught – 120 mg+ podanie przezskórne (0,5 mg).
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od nawrotu-główny punkt końcowy	Brak definicji.
Progresja	Zwiększenie stopnia zaawansowania/złośliwości raka. Progresję i nawrót potwierdzano badaniem histopatologicznym wycinków.
Roczny współczynnik progresji	Szacowany na podstawie liczby progresji podczas terapii i sumy pacjentolat do czasu progresji lub ucięcia danych.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Warunkiem włączenia do badania była doszczętna resekcja nowotworu, w przypadku wykazania zmian nowotworowych po 6 tygodniach od pierwszego zabiegu TURBT przeprowadzano drugą resekcję.	
W okresie obserwacji (36 miesięcy) w przypadku: nawrotu choroby powtarzano resekcję; pacjenci z nawracającym nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pozostawali w badaniu, pacjenci z inwazyjnym rakiem (stadium zaawansowania T>1) byli wycofywani z badania ale poddani obserwacji.	
Analizę przeżyć przeprowadzano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Zarówno podczas leczenia indukcyjnego jak i podtrzymującego BCG podawano dopęcherzowo i przezskórnie.	
Nie podano definicji populacji w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.	

Badanie Ibrahiem i wsp. 1988 [53]

Tabela 63. Opis metodyki badania Ibrahiem i wsp. 1988 [53].

Opis metodyki badania Ibrahiem i wsp. 1988 [53]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka.
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Jedna dawka BCG podana 2 dni przed TURBT, następnie leczenie indukcyjne (BCG podawane co tydzień przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG podawane w 3., 6. i 12. miesiącu); N=17.
Grupa kontrolna	Brak interwencji; N=15 <u>Nie uwzględniono pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej maltozę, ze względu na fakt, że nie stanowiła ona komparatora w niniejszej analizie.</u>
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: grupa badana – 12 miesięcy; grupa kontrolna – brak leczenia. Okres obserwacji: średni czas obserwacji 28 ±13,95 miesięcy w grupie badanej oraz 22,93±15,04 miesiąca w grupie kontrolnej.
Szczep/dawka BCG	Montreal (Armand Frappier) – 120 mg.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Wskaźnik nawrotu	Liczba nawrotowych guzów/miesiąc.
Współczynnik nawrotu	Liczba nawrotów (pozytywnych wyników badań cytoskopowych)/okres obserwacji*100.
Czas przeżycia wolny od nawrotu	Liczba miesięcy do wystąpienia nawrotu (pacjentomiesiące ogółem okresu obserwacji/całkowita liczba nawrotów podczas okresu obserwacji).
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji ITT.	

Badanie Pagano i wsp. 1991 [44]-[45]

Badanie opisano w dwóch publikacjach [44] i [45]. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki podane w referencji [44] odwołującej się do nowszych wyników badania, w publikacji [45] zaprezentowano wstępne wyniki badania dla okresu badania trwającego od 12 do 18 miesięcy.

Tabela 64. Opis metodyki badania Pagano i wsp. 1991 [44]-[45].

Opis metodyki badania Pagano i wsp. 1991 [44]-[45]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o pośrednim ryzyku.
Ocena stopnia złośliwości guza	Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z 1973 roku.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni, w przypadku nawrotu lub zmian nowotworowych bez progresji podawano kolejny 6-tygodniowy cykl leczenia BCG) + terapia podtrzymująca (BCG 1 raz w miesiącu przez rok, następnie 1 raz co 3 miesiące przez drugi rok); N=70. <u>Nie uwzględniono grupy pacjentów wysokiego ryzyka nawrotu leczonych BCG (rak <i>in situ</i> oraz rak naciekający tkanke łączną pod nabłonkiem), ponieważ do tej grupy pacjenci zostali przydzieleni bez randomizacji, jedynie na podstawie ryzyka nawrotu.</u>
Grupa kontrolna	Brak interwencji; N=63.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: ponad 2 lata grupa badana, brak leczenia - grupa kontrolna; okres obserwacji, mediana: 21,5 miesiąca w grupie badanej i 21,1 miesiąca w grupie kontrolnej (zakres: 13 do 43 miesięcy).
Szczep/dawka BCG	Pasteur-75 mg (4-5 x 10 ⁸ CFU).
Oceniane punkty końcowe	Definicja

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Opis metodyki badania Pagano i wsp. 1991 [44]-[45]	
Całkowita odpowiedź na leczenie	Negatywne wyniki badań histologicznych i cytologicznych.
Brak odpowiedzi na leczenie	Nowotwór potwierdzony wynikiem biopsji i/lub pozytywny wynik badania cytologicznego.
Wskaźnik nawrotu	Liczba pozytywnych wyników badań cytoendoskopowych/okres obserwacji w miesiącach x 100.
Progresja	Inwazyjny raka pęcherza moczowego lub przerzuty odległe.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Do grupy badanej i kontrolnej przydzielano tylko chorych z wieloogniskowym (ponad 3 guzy nowotworowe) rakiem brodawkowatym (stadium zaawansowania Ta i T1), u których przeprowadzono doszczętną resekcję widocznych zmian nowotworowych; pozostali chorzy wysokiego ryzyka nawrotu (m. in. z rakiem <i>in situ</i> leczeni byli BCG bez randomizacji).	
Po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia indukcyjnego, w przypadku nawrotu lub zmian nowotworowych bez progresji podawano kolejny 6-tygodniowy cykl leczenia BCG.	
W opublikowanym raporcie [44] przedstawiono wstępne wyniki badania, dotyczące chorych, u których możliwa była ocena i którzy uczestniczyli w badaniu przez co najmniej rok lub u których wystąpiła progresja/nawrót.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

Badanie Melekos i wsp. 1990 [50]

Tabela 65. Opis metodyki badania Melekos i wsp. 1990 [50].

Opis metodyki badania Melekos i wsp. 1990 [50]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka.
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna BCG (BCG 1 raz na tydzień przez 8 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG co 3 miesiące w okresie do 2 lat, u pacjentów bez objawów nawrotu choroby); N=67.
Grupa kontrolna	Brak interwencji; N=33
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: do 24 miesięcy grupa badana; grupa kontrolna-brak leczenia; okres obserwacji: co najmniej 24 miesiące.
Szczep/dawka BCG	Pasteur – 150 mg (6×10^8 CFU).
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Sukces terapii	Ukończenie co najmniej 24 miesięcy leczenia bez objawów raka potwierdzonych endoskopowo oraz w badaniu cytologicznym i histopatologicznym.
Niepowodzenie terapii	Nawrót potwierdzony wynikiem jednego z trzech powyższych badań w okresie obserwacji.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

Badanie Melekos i wsp. 1993 [51]-[52]

Tabela 66. Opis metodyki badania Melekos i wsp. 1993 [51]-[52].

Opis metodyki badania Melekos i wsp. 1993 [51]-[52]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim i pośrednim ryzyku nawrotu.
Ocena stopnia złośliwości guza	Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z 1973 roku.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG 1 raz na tydzień przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG co 3 miesiące w okresie do 2 lat, później raz na 6 miesięcy, u pacjentów bez objawów nawrotu choroby), dodatkowo chorzy wysokiego ryzyka nawrotu z odpowiedzią na początkowe leczenie (N=31) otrzymali jeden dodatkowy 4-tygodniowy cykl terapii BCG w 6. miesiącu; N=62.
Grupa kontrolna	Brak interwencji; N=32.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: co najmniej 2 lata grupa badana; grupa kontrolna-brak leczenia; okres obserwacji: grupa badana: średnia 33,8 (zakres 17-49 miesięcy); grupa kontrolna: średnia 30,2 (zakres: 17-47 miesięcy).
Szczep BCG	Pasteur – 150 mg (6×10^8 CFU).
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Nawrót	Brak definicji.
Ryzyko względne nawrotu	Obliczane z uwzględnieniem metody tabeli przeżyć.
Wskaźnik nawrotu	Liczba pozytywnych wyników badań cytoskopowych potwierdzających nowotwór/całkowita liczba miesięcy obserwacji dla wszystkich pacjentów*100.
Czas do nawrotu	Brak definicji.
Niepowodzenie terapii	Nawrót. Każdy nawrót potwierdzano badaniem histopatologicznym wycinków.
Progresja	Brak definicji.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
U wszystkich pacjentów przeprowadzono zabieg doszczętnej resekcji guza, u pacjentów z rakiem w stopniu zaawansowania T1 lub współistniejącym rakiem <i>in situ</i> zabieg TURBT był powtarzany z fulguracją - niszczenie tkanki iskrą elektryczną.	
Okres obserwacji w badaniu kończył się w momencie wystąpienia nawrotu.	
Analizę przeżyć przeprowadzano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Nie podano definicji populacji, w której przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Badanie DANcona i wsp. 1991 [54]

Tabela 67. Opis metodyki badania DANcona i wsp. 1991 [54].

Opis metodyki badania DANcona i wsp. 1991 [54]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia podtrzymująca BCG (BCG podawane 1 raz na miesiąc przez rok, chorzy bez nawrotu po roku terapii przyjmowali BCG co 3 miesiące przez kolejny rok); N=34.
Grupa kontrolna	Brak interwencji; N=9. <u>Nie analizowano grupy pacjentów przyjmujących BCG jedynie w postaci doustnej, gdyż ta forma podania nie stanowi wnioskowanej interwencji.</u>
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 2 lata w grupie badanej; brak leczenia w grupie kontrolnej; okres obserwacji: co najmniej 2 lata, średnia 20 miesięcy w grupie kontrolnej i 24 w grupie badanej.
Szczep/dawka BCG	Moreau – 1 gm (2×10^9 CFU/100 mg).
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Nawrót	Rak brodawczakowaty lub rak <i>in situ</i> w badaniu cytoskopowym lub pozytywny wynik cytologii moczu. Nawrót potwierdzono badaniem histopatologicznym wycinków.
Niepowodzenie terapii	Istniejąca lub nawracająca choroba.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
W przypadku nawrotu ponownie rozpoczynano leczenie zgodne z protokołem – BCG podawano co miesiąc.	
Randomizacja do grupy kontrolnej została przerwana po wystąpieniu nawrotu u 66,7% chorych w średnim okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy, z przyczyn etycznych.	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji ITT.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

5.3.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI

Badanie Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dla ostatecznej populacji włączonej do badania (N=59) raportowane dla możliwie najdłuższych okresów obserwacji.

Tabela 68. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja) vs brak interwencji; dane z referencji [47]-[49]^.

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana (leczenie BCG)*	Grupa kontrolna (brak interwencji)**	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]^#	Wartość p ^{##}
Czas do nawrotu, średnia [miesiące]		[48]	29 N=28	16 N=26	NA	0,014
		[49]	48 N=30	24 N=27	NA	0,005
Nawrót; n (%)		[48]	6 (21%) N=28	13 (50%) N=26	0,43 [0,19; 0,92]	0,027 NNT=4 [2; 35] #
		[49]	6 (20%) N=30	14 (52%) N=27	0,39 [0,17; 0,82]	<0,008 NNT=4 [2; 15] #
Nawrót w okresie; n (%)	pierwszych 3 miesięcy	[48]	1 [#] (4%) N=28	7 [#] (27%) N=26	0,13 [0,02; 0,75]	0,024 NNT=5 [3; 21] #
	pierwszych 6 miesięcy	[47]	2 (9%) N=23	9 (38%) N=24	0,23 [0,06; 0,82]	0,039 NNT=4 [2; 22] #

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); **brak leczenia. Okres obserwacji - zakres: 3 do 24 miesięcy [47]; zakres: 3 do 30 miesięcy [48], mediana 30 miesięcy - zakres: 3 do 60 miesięcy [49]. ^Jeśli było to możliwe podano wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, raportowane w referencjach [48] i [49]. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak podania wartości SD. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ##wartości podane w publikacji referencyjnej.

Zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenia czasu wolnego od nawrotu choroby oraz zmniejszenia ryzyka nawrotu, zarówno w całym okresie obserwacji, jak również w czasie pierwszych 3 i 6 miesięcy obserwacji. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 4 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 30 miesięcy [49].

Badanie Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61]

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nablónkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Tabela 69. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja) vs brak interwencji; dane z referencji [55]-[61].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG)* N=43	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=43	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]#	Wartość p ##	
Wszyscy pacjenci, okres obserwacji: mediana 30 miesięcy (zakres: 24-52 miesiące)						
Mediana czasu do nawrotu [miesiące]	[55]	18	3	NA	NA	
Przeżycie wolne od nawrotu^	[55], [57]	bd	bd	bd	<0,001	
Przeżycie wolne od progresji^^	[55], [57]	bd	bd	bd	<0,003	
Redukcja ryzyka wystąpienia raka pęcherza względem czasu przed randomizacją; mediana (średnia±SD)	[55]	1,44 (2,4±0,4)	0,24 (0,9±0,8)	NA	<0,001	
Nawrót; n (%)	[55]	30 (69,8%)#	41 (95,3%)#	0,73 [0,57; 0,88]	<0,05# NNT=4 [3; 10]#	
Konieczność zastosowania dodatkowej terapii z powodu progresji; n (%)	[55], [57]	14 (33%)	27 (63%)	0,52 [0,31; 0,83]	<0,05# NNT=4 [3; 12]#	
Wszyscy pacjenci, okres obserwacji: mediana 72 miesiące (zakres: 14-108 miesiące)						
Przeżycie wolne od progresji; mediana [miesiące]&	[58]	60	12	NA	0,00001	
Przeżycie wolne od progresji do raka inwazyjnego lub przerzutów odległych; mediana [miesiące]	[58]	nie osiągnięta	48	NA	NA	
Progresja; n (%)	miejskowa/rak inwazyjny/przerzuty odległe	[58]	23 (53%)	41 (95%)	0,56 [0,41; 0,72]	<0,05 NNT=3 [2; 4]#
	rak inwazyjny/przerzuty odległe	[58]	12 (28%)	15 (35%)	0,80 [0,43; 1,49]	0,642
	miejskowa	[58]	11 (25,6%)#	27 (62,8%)#	0,41 [0,23; 0,69]	<0,05# NNT=3 [2; 7]#
Konieczność wykonania cystektomii; n (%)	[58]	11 (26%)	18 (42%)	0,61 [0,33; 1,11]	0,171	
Zgon***; n (%)	[58]	6 (14%)#	14 (32,6%)#	0,43 [0,18; 0,97]	<0,05# NNT=6 [3; 150]#	
Przeżycie całkowite***	[58]	bd	bd	bd	0,032	
Wszyscy pacjenci, okres obserwacji: 10 lat						
Przeżycie całkowite - mediana okresu obserwacji 137 miesięcy w grupie badanej i 108 miesięcy w grupie kontrolnej						
10-letni wskaźnik przeżycia całkowitego, % [95% CI]	[59]	75,0 [61,5; 88,6]	55,2 [37,5; 72,9]	NA	0,03	
Zgon z powodu raka pęcherza moczowego; n (%)	[59]	10 (23%)	17 (40%)	0,59 [0,30; 1,11]	>0,05#	
RR zgonu [95% CI]	[59]	1,00	2,34 [1,06; 5,15]	NA	NA	
Mediana przeżycia całkowitego [miesiące]	[59]	nie osiągnięta	nie osiągnięta	NA	NA	
Progresja - mediana okresu obserwacji 140 miesięcy w grupie badanej i 108 miesięcy w grupie kontrolnej						

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG)* N=43	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=43	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]#	Wartość p ##
10-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji, % [95% CI]	[59]	61,9 [47,2; 76,7]	38 [22,9; 53,1]	NA	NA
Progresja; n (%)	[59]	16 (37,2%)#	26 (60,5%)#	0,62 [0,38; 0,96]	<0,05# NNT=5 [3; 50]#
Mediana przeżycia wolnego od progresji [miesiące]	[59]	nie osiągnięta	46	NA	0,0063
RR progresji [95% CI]	[59]	1,00	2,31 [1,23; 4,31]	NA	NA
Populacja pacjentów z rakiem <i>in situ</i> - wstępne wyniki badania, okres obserwacji: średnia 18 miesięcy (zakres: 12-30 miesięcy)					
Czas trwania odpowiedzi na leczenie [miesiące]	[56]	18 N=17	3 N=24	NA	NA
Brak klinicznych lub histopatologicznych dowodów na obecność raka <i>in situ</i> po roku badania; n (%)	[56]	11 (65%) N=17	2 (8%) N=24	7,76 [2,31; 28,89]	<0,01 NNT=2 [2; 4]#
Progresja (miejscowa lub ogólnoustrojowa); n (%)	[56]	7 (41%) N=17	12 (50%) N=24	0,82 [0,40; 1,59]	>0,05#
Populacja pacjentów z rakiem pęcherza w stadium zaawansowania T1G3; okres obserwacji – 15 lat					
Mediana przeżycia wolnego od progresji [miesiące]	[60]	nie osiągnięta N=25	87 N=23	NA	0,03
Progresja; n (%)	[60]	10 (40%) N=25	15 (65%) N=23	0,61 [0,34; 1,06]	>0,05#

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni);** brak leczenia. ^Okres obserwacji – mediana 30 miesięcy (zakres: 24-52 miesiące). bd-brak danych. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ##wartości podane w publikacji referencyjnej. ^obserwacje ucięte dotyczyły 13 z 43 pacjentów z grupy badanej i 2 z 43 chorych z grupy kontrolnej. ^^ obserwacje ucięte dotyczyły 29 z 43 pacjentów z grupy badanej i 16 z 43 chorych z grupy kontrolnej. & obserwacje ucięte dotyczyły 20 z 43 pacjentów z grupy badanej i 2 z 43 chorych z grupy kontrolnej. ***u pacjentów z progresją miejscową stosowano dodatkowe leczenie ordynowane w sposób nielosowy, przedstawione w tabeli poniżej; przeżycie całkowite obliczono z pominięciem dodatkowych terapii. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak wystarczających danych.

Wykazano, że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG prowadziło do istotnego statystycznie ($p<0,05$) wydłużenia przeżycia wolnego od progresji i nawrotu w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 30 miesięcy, względem braku leczenia BCG [55], [57]. Istotną statystycznie ($p<0,05$) przewagę terapii BCG nad brakiem interwencji wykazano również w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 72 miesiące w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji i zmniejszenia ryzyka zgonu [58], w okresie 10 lat obserwacji raportowano istotnie statystycznie ($p<0,05$) wyższy 10-letni wskaźnik przeżycia całkowitego i zmniejszenie ryzyka progresji w grupie leczonej BCG [59], natomiast po 15 latach obserwacji w populacji chorych z rakiem w stadium zaawansowania T1G3 wykazano istotną statystycznie ($p<0,05$) przewagę leczenia BCG nad brakiem interwencji w zakresie przeżycia wolnego od progresji [60]. W populacji chorych z rakiem *in situ* leczenie BCG prowadziło do istotnego statystycznie ($p<0,05$) zwiększenia odsetka pacjentów, u których nie wykazano klinicznych lub histopatologicznych dowodów na obecność raka *in situ* po roku badania [56]. Obliczone parametry NNT wykazały, że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u:

- 4 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich w

okresie obserwacji którego mediana wynosiła 30 miesięcy,

- 3 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć progresji choroby ogółem u jednego z nich w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 72 miesiące,
- 6 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć zgonu u jednego z nich w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 72 miesiące,
- 5 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć progresji choroby ogółem u jednego z nich w 10-letnim okresie obserwacji.

Tabela 70. Dodatkowe metody leczenia pacjentów, u których nastąpiła miejscowa progresja [58].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG)* N=11; n	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=27; n
Przejście do grupy leczonej BCG	-	19
Ponowne leczenie BCG	5	-
Inny lek dopęcherzowy	1	1
Cystektomia	5	6

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni)** brak leczenia. ^Okres obserwacji –mediana 72 miesiące (zakres: 14-108 miesięcy).

Spośród 10 pacjentów z grupy kontrolnej, u których nastąpił nawrót i którzy po 6 miesiącach samej obserwacji rozpoczęli leczenie BCG (przeszli do grupy badanej), u 9 wykazano całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie. Tym samym, spośród ogólnej populacji 86 chorych włączonych do badania, u 31 (36%) raportowano całkowitą odpowiedź na leczenie przez co najmniej 18 miesięcy [56]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie ryzyka i rodzaju progresji choroby uwzględniając początkowe stadium nowotworu (Ta lub T1) [58]. Opóźnione zastosowanie BCG nie miało negatywnego wpływu na przeżycie analizowanych pacjentów, ponieważ z 18 chorych z grupy kontrolnej, którzy zmienili leczenie na stosowanie BCG, u 15 chorych raportowano przeżycie bez choroby w okresie ponad 10 lat [59].

Spośród 48 chorych z rakiem w stopniu T1G3 81% otrzymywało BCG w którymś momencie trwania badania. Spośród 23 przydzielonych do grupy kontrolnej, 14 chorych było leczonych BCG w przypadku rozpoznania powierzchownego (nieinwazyjnego) raka pęcherza moczowego. Mediana czasu przejścia do leczenia BCG wynosiła 11 miesięcy (zakres: 3-55 miesięcy). Spośród 9 pacjentów z grupy kontrolnej, którzy nie otrzymali BCG, u 8 chorych wykazano progresję choroby w okresie pierwszego roku trwania badania [60]. W 15-letnim okresie obserwacji, z całej populacji pacjentów z rakiem w stopniu zaawansowania T1G3 włączonej do omawianego badania (N=48) mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 151 miesięcy (zakres: 3-217 miesięcy), u 25 (52%) chorych wystąpiła progresja, 15 (31%) chorych zmarło w tym okresie z powodu choroby (13 z powodu raka pęcherza moczowego i 2 z powodu raka górnych dróg moczowych), podczas gdy 33 (69%) pacjentów nadal żyło po 15 latach od rozpoczęcia badania (23 chorych po zabiegu TURBT i terapii BCG, 9 po radykalnej cystektomii i 1 po radioterapii). Siedmiu pacjentów zmarło z przyczyn innych niż rak pęcherza moczowego (mediana

przeżycia całkowitego wynosiła 100 miesięcy - zakres: 36-159 miesięcy). U 24 (50%) chorych raportowano przeżycie z prawidłowo funkcjonującym, zachowanym pęcherzem moczowym – 20 (42%) z nich przeżyło ponad 15 lat, podczas gdy 4 z nich zmarło z innych przyczyn przed upływem 15 lat obserwacji [60].

Tabela 71. Progresa i zgon w subpopulacji pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1G3 w poszczególnych okresach obserwacji [60]*.

Okres obserwacji (lata)	Populacja, N	Progresa, n (%)	Zgon z powodu raka, n (%)
0-5	48	17 (35%)	12 (25%)
5-10	31	5 (16%)	2 (6%)
10-15	26	3 (12%)	1 (4%)
Ogółem	bd	25 (52%)	15 (31%)

*wyniki podane ogółem dla grupy pierwotnie zrandomizowanej do leczenia BCG lub braku interwencji (ponad 60% pacjentów z grupy kontrolnej było leczonych BCG w przypadku nawrotu raka powierzchniowego - nieinwazyjnego).

Powyższe wyniki wskazują, że liczba pacjentów, u których wystąpiła progresa i zgon z powodu choroby była największa w okresie pierwszych 5 lat obserwacji [60].

W okresie 15 lat obserwacji (mediana 184 miesiące; zakres: 159-203 miesięcy), spośród całej populacji pacjentów włączonych do badania, zgon z powodu choroby nastąpił u 34% chorych, zgon z innych przyczyn u 27%, z okresu obserwacji utracono 2% pacjentów, a przeżycie/brak objawów choroby raportowano u 37% badanych, z tego 23 chorych (27%) przeżyło z zachowanym pęcherzem moczowym. Spośród 61% zgonów z jakichkolwiek przyczyn, u 9 chorych wystąpił inny pierwotny rak, 4 chorych zmarło z powodu zawału mięśnia sercowego, 2 z powodu udaru i 1 z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płucnej. Liczba pacjentów leczonych BCG wyniosła 65 (76%), podczas gdy liczba chorych, którzy przeszli z grupy kontrolnej do leczenia BCG wynosiła 22 (26%). W grupie, wobec której zastosowano jedynie zabieg TURBT, progresję odnotowano u 17 pacjentów, 2 chorych przeżyło z zachowanym pęcherzem moczowym, a przeżycie po cystektomii i zgon z innych przyczyn wystąpiły u 1 chorego każde. Progresa raportowano u 23 z 43 pacjentów w każdej z grup (50%) – odsetek był porównywalny gdyż ponad 60% pacjentów z grupy kontrolnej było leczonych BCG w przypadku nawrotu raka powierzchniowego (nieinwazyjnego). Mediana przeżycia dla całej grupy wynosiła 145 miesięcy, a 10 i 15-letni współczynnik przeżycia specyficznego dla choroby wynosił odpowiednio 70% i 63%. Cystektomii poddanych zostało 31 (36%) chorych, mediana czasu do cystektomii wynosiła ogółem 13 miesięcy (zakres: 1-181) oraz 9 miesięcy (zakres: 2-181) i 24 miesiące (zakres: 3-89) odpowiednio w grupie kontrolnej i badanej (leczenie BCG). U 18 pacjentów (21%) wystąpił rak górnych dróg oddechowych [61].

Badanie Krege i wsp. 1996 [43]

Tabela 72. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja+4-miesięczna terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [43].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG)* n/N (%)	Grupa kontrolna (brak interwencji)** n/N (%)	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]#	Wartość p ##
Nawrót	26/102 (25,5%)	56/122 (45,9%)	0,56 [0,38; 0,82]	<0,05# NNT=5 [4; 13]#
Roczny współczynnik progresji	4,53%	6,09%	NA	>0,05
Zgon	3/102 (2,94%)#	4/122 (3,3%)#	0,90 [0,23; 3,50]	>0,05

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG podawane 1 raz w miesiącu, przez 4 miesiące); ** brak interwencji. Okres obserwacji – 36 miesięcy; średni czas obserwacji 20,18±15,76 miesiąca. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ##wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń (ze względu na brak podania liczności ogólnej pacjentów w grupach w momencie analizy punktu końcowego).

Obliczenia własne wskazują na istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie pacjentów leczonych BCG względem chorych nieprzyjmujących BCG. Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 5 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich w średnim okresie obserwacji wynoszącym 20,18 miesiąca [43]. W subpopulacji pacjentów z pierwotnym rakiem pęcherza moczowego, prawdopodobieństwo braku nawrotu w okresie 3 lat od zabiegu TURBT wynosiło 0,596 [95%CI: 0,363; 0,810] w grupie badanej (terapia BCG) i 0,424 [95%CI: 0,246; 0,603] w grupie kontrolnej (brak interwencji) – nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W grupie pacjentów z nawracającym rakiem pęcherza moczowego, prawdopodobieństwo braku nawrotu w okresie 3 lat od zabiegu TURBT wynosiło 0,517 [95%CI: 0,314; 0,721] w grupie badanej (terapia BCG) i 0,241 [95%CI: 0,073; 0,410] w grupie kontrolnej (brak interwencji), porównanie pomiędzy grupami nie wykazało istotności statystycznej ($p = 0,138$) [43].

Ibrahiem i wsp. 1988 [53]

Tabela 73. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja + roczna terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [53].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG)* N=17	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=15	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]#	Wartość p ##
Współczynnik nawrotu przypadający na 100 pacjentomiesięcy	7,40	11,34	NA	<0,005
Wskaźnik nawrotu/miesiąc	0,071	0,11	NA	<0,005
Średni czas do nawrotu [miesiące]	15,11	7,19	NA	<0,005
Nawrót; n (%)	15# (88,3%)	13# (86,7%)	1,02 [0,74; 1,45]	>0,05#
Progresja do raka inwazyjnego; n (%)	5 (29,4%)	9 (60%)	0,49 [0,21; 1,09]	>0,05#

* jedna dawka BCG podana 2 dni przed TURBT, następnie leczenie indukcyjne (BCG podawane co tydzień przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG podawane w w 3., 6. i 12. miesiącu); ** brak interwencji. Okres obserwacji: średni czas obserwacji 28 ±13,95 miesiący w grupie badanej oraz 22,93±15,04 miesiąca w grupie kontrolnej. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ## wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.

Autorzy badania wykazali istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę leczenia BCG nad brakiem interwencji w zakresie redukcji miesięcznego wskaźnika nawrotu oraz współczynnika nawrotu przypadającego na 100 pacjentomiesięcy, obliczenia własne nie wykazały istotności statystycznej pomiędzy grupami w zakresie ryzyka nawrotu i progresji do raka inwazyjnego (obserwowano jednak znaczącą liczbową redukcję przypadków progresji do raka inwazyjnego – 29% vs 60% w grupie badanej i kontrolnej) [53].

Badanie Pagano i wsp. 1991 [44]-[45]

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki podane w referencji [44] odwołującej się do nowszych wyników badania, w publikacji [45] zaprezentowano wstępne wyniki badania dla okresu badania trwającego od 12 do 18 miesięcy.

Tabela 74. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja+2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [44].

Punkt końcowy		Grupa badana (leczenie BCG)* N=70	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=63	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]#	Wartość p ##
n (%)					
Całkowita odpowiedź	Ogółem ^	52 (74%)	11 (17%)	4,25 [2,54; 7,51]	<0,001 NNT=2 [2; 3]#
	po 1. cyklu (6-miesięczny okres obserwacji)	48 (69%)	bd	-	-
	po 2 cyklach (6-miesięczny okres obserwacji)	15 (69%) N=22	bd	-	-
Progresja		3 (4%)	11 (17%)	0,25 [0,08; 0,77]	<0,005 NNT=8 [5; 35]#
%					
Wskaźnik nawrotu		3,7%	12,3%	NA	<0,001
Wskaźnik nawrotu (stopień zaawansowania raka)	Ta	3,6% N=51	bd	-	-
	T1	3,9% N=19	bd	-	-
Całkowita odpowiedź (stopień zaawansowania raka)	Ta	74,5% N=51	bd	-	-
	T1	74% N=19	bd	-	-
Całkowita odpowiedź (wcześniejsze leczenie dopercheryzową chemioterapią)	tak	68% N=bd	bd	-	-
	nie	79% N=bd	bd	-	-

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni, w przypadku nawrotu lub zmian nowotworowych bez progresji podawano kolejny 6-tygodniowy cykl leczenia BCG) + terapia podtrzymująca (BCG 1 raz w miesiącu przez rok, następnie 1 raz co 3 miesiące przez drugi rok);** brak leczenia. ^Okres obserwacji – mediana: 21,5 miesiąca w grupie badanej i 21,1 miesiąca w grupie kontrolnej (zakres: 13 do 43 miesięcy). bd-brak danych. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ##wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń (ze względu na brak podania liczebności ogólnej pacjentów w grupach w momencie analizy punktu końcowego).

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę leczenia BCG nad brakiem interwencji (tylko zabieg TURBT) w zakresie uzyskania całkowitej odpowiedzi oznaczającej negatywne wyniki badań histologicznych i cytologicznych, a także w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji i wskaźnika nawrotu [44]. Parametr NNT wyniósł 2, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 2 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uzyskać całkowitą odpowiedź na leczenie u jednego z nich w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 21 miesięcy. W odniesieniu do ryzyka progresji parametr NNT wyniósł 8, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 8 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć progresji choroby u jednego z nich w powyższym okresie obserwacji [44].

Badanie Melekos i wsp. 1990 [50]

Tabela 75. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja + 2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [50].

Punkt końcowy		Grupa badana (leczenie BCG)* N=67	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=33	Wartość różnicy pomiędzy grupami WMD [95% CI]#	Wartość p ##
Czas do nawrotu ^ średnia ± SD [miesiące]		13,36 ± 6,05	9,94 ± 5	WMD = 3,42 [1,03; 5,81]	<0,05
Wskaźnik nawrotu przypadający na 100 pacjentomiesięcy		1,69	4,41	NA	<0,01
Punkt końcowy; n (%)				Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]#	Wartość p ##
Nawrót		22 (33%)	19 (58%)	0,57 [0,37; 0,91]	<0,05 NNT=5 [3; 25]
Brak nawrotu		45 (67%)	14 (42%)	1,58 [1,07; 2,53]	<0,05 NNT=5 [3; 25]
Brak nawrotu w okresie obserwacji wynoszącym:	9 miesięcy	60# (90%)	23# (70%)	1,28 [1,05; 1,72]	<0,05# NNT=6 [3; 26]
	12 miesięcy	56# (84%)	19# (58%)	1,45 [1,11; 2,07]	<0,05# NNT=4 [3; 14]
	18 miesięcy	48# (72%)	16# (48%)	1,48 [1,05; 2,25]	<0,05# NNT=5 [3; 34]
	24 miesięcy	45# (67%)	14# (42%)	1,58 [1,07; 2,53]	<0,05# NNT=5 [3; 25]
Progresja	stopnia zaawansowania	4 (6%)	8 (24%)	0,25 [0,08; 0,72]	<0,01 NNT=6 [3; 23]
	stopnia złośliwości	3 (4%)	5 (15%)	0,30 [0,08; 1,07]	<0,01 >0,05#

*terapia indukcyjna BCG (BCG 1 raz na tydzień przez 8 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG co 3 miesiące w okresie do 2 lat, u pacjentów bez objawów nawrotu choroby); **brak interwencji. Okres obserwacji – co najmniej 24 miesiące. ^średni okres obserwacji dla pacjentów wolnych od nawrotu wynosił 28,86 ± 3,74 miesiąca w grupie badanej i 30,21 ± 2,75 miesiąca w grupie kontrolnej. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ## wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak wystarczających danych.

Przeprowadzone analizy wykazały, że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenia czasu do nawrotu choroby oraz zmniejszenia ryzyka nawrotu w całym okresie obserwacji, jak również w poszczególnych interwałach czasowych okresu obserwacji (po 9, 12, 18 i 24 miesiącach). Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 5 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich w maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym do 2 lat [50]. Wykazano również istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka progresji raka pęcherza moczowego w wyniku zastosowania leczenia uzupełniającego BCG względem braku tej terapii (obliczenia własne wskazują na istotność statystyczną jedynie w zakresie progresji stopnia zaawansowania, obliczenia Autorów badania również w zakresie progresji stopnia złośliwości) [50]. Parametr NNT wyniósł 6, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 6 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć progresji stopnia zaawansowania choroby u jednego z nich w maksymalnym okresie obserwacji wynoszącym do 2 lat [50].

Badanie Melekos i wsp. 1993 [51]-[52]

Tabela 76. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja + 2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [51]-[52].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG)* N=62	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=32	Wartość różnicy pomiędzy grupami [#]	Wartość p ^{##}
Czas do nawrotu; średnia [miesiące]	18,15	11,05	NA	<0,05
Wskaźnik nawrotu przypadający na 100 pacjentomiesięcy	1,12	3,15	NA	<0,005
Ryzyko względne nawrotu	0,69	1,88	NA	<0,005
Punkt końcowy; n (%)			Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI][#]	Wartość p^{##}
Nawrót	20 (32,2%)	19 (59,4%)	0,54 [0,34; 0,87]	<0,05 NNT=4 [3; 17][#]
Brak nawrotu	42 [#] (68%)	13 [#] (41%)	1,67 [1,11; 2,72]	<0,05 NNT=4 [3; 17][#]
Progresja stopnia zaawansowania	4 (6,5%)	7 (21,9%)	0,29 [0,10; 0,88]	0,065 <0,05[#] NNT=7 [4; 64][#]
Progresja do raka inwazyjnego	2 (3,2%)	4 (12,5%)	0,26 [0,06; 1,15]	>0,05

*terapia indukcyjna (BCG 1 raz na tydzień przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG co 3 miesiące w okresie do 2 lat, później raz na 6 miesięcy, u pacjentów bez objawów nawrotu choroby), dodatkowo chorzy wysokiego ryzyka nawrotu z odpowiedzią na początkowe leczenie (N=31) otrzymali jeden dodatkowy 4-tygodniowy cykl terapii BCG w 6. miesiącu; ** brak interwencji. Okres obserwacji: grupa badana: średnia 33,8 (zakres 17-49 miesięcy); grupa kontrolna: średnia 30,2 (zakres: 17-47 miesięcy). [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##}wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń ze względu na brak wystarczających danych.

Wyniki badania wskazują, że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenia czasu do nawrotu choroby oraz zmniejszenia ryzyka nawrotu, w

porównaniu do braku leczenia BCG. Parametr NNT wyniósł 4, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 4 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 30-34 miesiące [51]-[52]. Obliczenia własne wskazują również na istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka progresji stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego w wyniku zastosowania leczenia uzupełniającego BCG względem braku tej terapii (Autorzy badania nie wykazali istotności statystycznych dla porównania tego punktu końcowego między grupami). Parametr NNT wyniósł 7, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 7 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć progresji stopnia zaawansowania choroby u jednego z nich w średnim okresie obserwacji wynoszącym 30-34 miesiące [51]-[52].

Badanie DANcona i wsp. 1991 [54]

Tabela 77. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [54].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG)* N=34	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=9	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI] [#]	Wartość p ^{##}
Nawrót	6 (18%)	8 (89%)	0,20 [0,09; 0,42]	<0,01 NNT=2 [2; 3] [#]
Współczynnik nawrotu/na pacjenta/na rok	0,17	0,79	NA	NA

* terapia podtrzymująca BCG (BCG podawane 1 raz na miesiąc przez rok, chorzy bez nawrotu po roku terapii przyjmowali BCG co 3 miesiące przez kolejny rok; **brak interwencji. Okres obserwacji: średnia 20 miesięcy w grupie kontrolnej i 24 w grupie badanej. [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##} wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.

Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcję ryzyka nawrotu choroby w wyniku zastosowania leczenia BCG względem braku interwencji. Parametr NNT wyniósł 2, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 2 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich w średnim okresie obserwacji wynoszącym 20-24 miesiące [54].

5.3.1.2. PODSUMOWANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI

Do porównania terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji włączono 8 badań RCT, których metodologię przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 78. Charakterystyka metodologii badań porównujących terapię uzupełniającą BCG względem braku leczenia BCG.

Badanie/szczep/dawka BCG	Populacja	Schemat terapii	Okres leczenia w grupie badanej	Okres obserwacji	Punkty końcowe
Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]/ Pasteur-120 mg + 5 mg BCG podawane przezskórnie	Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego o pośrednim i wysokim ryzyku	Grupa badana: terapia indukcyjna	6 tygodni	zakres: 3 do 30 miesięcy [48], mediana 30 miesięcy (zakres: 3-60 miesięcy) [49]	<ul style="list-style-type: none"> • czas do nawrotu, • nawrót
		Grupa kontrolna: brak leczenia BCG			
Pinsky i wsp. 1985 [55]- [61]/Pasteur - 120 mg + podania przezskórne (5 x 10⁷ CFU	Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego o pośrednim i wysokim ryzyku nawrotu, również z rakiem inwazyjnym w wywiadzie	Grupa badana: terapia indukcyjna	6 tygodni	Do 15 lat	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • przeżycie wolne od progresji, • przeżycie całkowite, <ul style="list-style-type: none"> • nawrót, • progresja, • zgon, • 10-letni wskaźnik przeżycia całkowitego, • 10-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji
		Grupa kontrolna: brak leczenia BCG			
Krege i wsp. 1996 [43]/ Connaught – 120 mg+ podanie przezskórne (0,5 mg)	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka nawrotu (stopień pTa/pT1 G1–3 z wykluczeniem pTa1)	Grupa badana: terapia indukcyjna + 4-miesięczna terapia podtrzymująca	5,5 miesiąca	36 miesięcy; średni czas obserwacji 20,18±15,76 miesiąca	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót
		Grupa kontrolna: brak leczenia BCG			
Ibrahiem i wsp. 1988 [53]/ Montreal – 120 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka	Grupa badana: terapia indukcyjna + roczna terapia podtrzymująca	Rok	średni czas obserwacji 28 ±13,95 miesiące w grupie badanej oraz 22,93±15,04 miesiąca w grupie kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> • czas do nawrotu, • nawrót, • progresja do raka inwazyjnego
		Grupa kontrolna: brak leczenia BCG			
Pagano i wsp. 1991 [44]-[45]/ Pasteur-75 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o pośrednim ryzyku	Grupa badana: terapia indukcyjna + 2-letnia terapia podtrzymująca	Ponad 2 lata	mediana: 21,5 miesiąca w grupie badanej i 21,1 miesiąca w grupie kontrolnej (zakres: 13 do 43 miesięcy).	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita odpowiedź (negatywne wyniki badań histologicznych i cytologicznych), • progresja
		Grupa kontrolna: brak leczenia BCG			
Melekos i wsp. 1990 [50] / Pasteur – 150 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka	Grupa badana: terapia indukcyjna + 2-letnia terapia podtrzymująca	Do 2 lat	co najmniej 24 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • czas do nawrotu, • nawrót,

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Badanie/szczep/dawka BCG	Populacja	Schemat terapii	Okres leczenia w grupie badanej	Okres obserwacji	Punkty końcowe
		Grupa kontrolna: brak leczenia BCG			<ul style="list-style-type: none"> • progresja
Melekos i wsp. 1993 [51]-[52]/ Pasteur – 150 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim i pośrednim ryzyku nawrotu	Grupa badana: terapia indukcyjna + co najmniej 2-letnia terapia podtrzymująca	co najmniej 2 lata	grupa badana: średnia 33,8 (zakres 17-49 miesięcy); grupa kontrolna: średnia 30,2 (zakres: 17-47 miesięcy)	<ul style="list-style-type: none"> • czas do nawrotu, • nawrót, • progresja
		Grupa kontrolna: brak leczenia BCG			
DAncona i wsp. 1991 [54]/ Moreau – 1 gm (2x10⁹ CFU/100 mg)	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego	Terapia podtrzymująca BCG (do 2 lat)	do 2 lat	średnia 20 miesięcy w grupie kontrolnej i 24 w grupie badanej	<ul style="list-style-type: none"> • nawrót
		Grupa kontrolna: brak leczenia BCG			

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze wyniki badań włączonych do porównania terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji, dotyczące skuteczności klinicznej.

Tabela 79. Skuteczność kliniczna terapii uzupełniającej BCG względem braku leczenia BCG; dane z badań [46]-[49], [55]-[61], [43], [53], [44]-[45], [50], [51]-[52], [54].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG)*	Grupa kontrolna (brak interwencji)**	Wartość różnicy pomiędzy grupami WMD/RR [95% CI]##	Wartość p ##
Przeżycie całkowite	[55]-[61] (mediana okresu obserwacji 72 miesiące)	[58] bd N=43	bd N=43	bd	0,032
Przeżycie wolne od nawrotu	[55]-[61] (mediana okresu obserwacji 30 miesięcy)	[55], [57] bd N=43	bd N=43	bd	<0,001
Przeżycie wolne od progresji, mediana	[55]-[61] (mediana okresu obserwacji 30 miesięcy)	[55], [57] bd N=43	bd N=43	bd	<0,003
	[55]-[61] (mediana okresu obserwacji 72 miesiące)	[58] 60 N=43	12 N=43	NA	0,00001
	[55]-[61] 10 lat obserwacji	[59] nie osiągnięta N=43	46 N=43	NA	0,0063
	[55]-[61] 15 lat obserwacji, populacja T1G3	[60] nie osiągnięta N=25	87 N=23	NA	0,03
średnia±SD [miesiące]					
Średni czas do nawrotu	[49]*	48 N=30	24 N=27	NA	0,005
	[50]	13,36±6,05 N=67	9,94±5 N=33	WMD = 3,42 [1,03; 5,81]	<0,05
	[51]-[52]	18,15 N=62	11,05 N=32	NA	<0,05
	[53]	15,11 N=17	7,19 N=15	NA	<0,005
Punkt końcowy; n (%)				Wartość różnicy pomiędzy grupami#	Wartość p ##
Nawrót	[43]	26/102 (25,5%)	56/122 (45,9%)	0,56 [0,38; 0,82]	<0,05# NNT=5 [4; 13] #
	[49]*	6/30 (20%)	14/27 (52%)	0,39 [0,17; 0,82]	<0,008 NNT=4 [2; 15] #
	[50]	22/67 (33%)	19/33 (58%)	0,57 [0,37; 0,91]	<0,05 NNT=5 [3; 25]

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG)*	Grupa kontrolna (brak interwencji)**	Wartość różnicy pomiędzy grupami WMD/RR [95% CI] ##	Wartość p ##	
	[51]-[52]	20/62 (32,2%)	19/32 (59,4%)	0,54 [0,34; 0,87]	<0,05 NNT=4 [3; 17] #	
	[53]	15 [#] /17 (88,3%)	13 [#] /15 (86,7%)	1,02 [0,74; 1,45]	>0,05 [#]	
	[54]	6/34 (18%)	8/9 (89%)	0,20 [0,09; 0,42]	<0,01 NNT=2 [2; 3] #	
	[55]-[61] (mediana okresu obserwacji 30 miesięcy)	[55]	30/43 (69,8%) [#]	41/43 (95,3%) [#]	0,73 [0,57; 0,88]	<0,05[#] NNT=4 [3; 10] #
Całkowita odpowiedź (negatywne wyniki badań histologicznych i cytologicznych)	[44]	52/70 (74%)	11/63 (17%)	4,25 [2,54; 7,51]	<0,001 NNT=2 [2; 3] #	
Progresja ogółem	[44]	3/70 (4%)	11/63 (17%)	0,25 [0,08; 0,77]	<0,005 NNT=8 [5; 35] #	
	[55]-[61] (mediana okresu obserwacji 72 miesiące)	[58]	23/43 (53%)	41/43 (95%)	0,56 [0,41; 0,72]	<0,05 NNT=3 [2; 4] #
	[55]-[61] 10 lat obserwacji	[59]	16 (37,2%) [#]	26 (60,5%) [#]	0,62 [0,38; 0,96]	<0,05[#] NNT=5 [3; 50] #
	[55]-[61] 15 lat obserwacji, populacja T1G3	[60]	10 (40%) N=25	15 (65%) N=23	0,61 [0,34; 1,06]	>0,05 [#]
Progresja stopnia zaawansowania	[50]	4/67 (6%)	8/33 (24%)	0,25 [0,08; 0,72]	<0,01 NNT=6 [3; 23]	
	[51]-[52]	4/62 (6,5%)	7/32 (21,9%)	0,29 [0,10; 0,88]	0,065 <0,05[#] NNT=7 [4; 64] #	
Progresja stopnia złośliwości	[50]	3/67 (4%)	5/33 (15%)	0,30 [0,08; 1,07]	<0,01 >0,05 [#]	
Progresja do raka inwazyjnego	[51]-[52]	2/62 (3,2%)	4/32 (12,5%)	0,26 [0,06; 1,15]	>0,05	
	[53]	5/17 (29,4%)	9/15 (60%)	0,49 [0,21; 1,09]	>0,05 [#]	
Progresja do raka inwazyjnego/przerzutów odległych	[55]-[61] (mediana okresu obserwacji 72 miesiące)	[58]	12/43 (28%)	15/43 (35%)	0,80 [0,43; 1,49]	0,642
Zgon	[55]-[61] (mediana okresu obserwacji 72 miesiące)	[58]	6/43 (14%) [#]	14/43 (32,6%) [#]	0,43 [0,18; 0,97]	<0,05[#] NNT=6 [3; 150] #
Zgon z powodu raka pęcherza moczowego	[55]-[61]	[59]	10/43 (23%)	17/43 (40%)	0,59 [0,30; 1,11]	>0,05 [#]

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG)*	Grupa kontrolna (brak interwencji)**	Wartość różnicy pomiędzy grupami WMD/RR [95% CI]##	Wartość p ##	
	10 lat obserwacji					
% [95% CI]						
10-letni wskaźnik przeżycia całkowitego	[55]-[61]	[59]	75,0 [61,5; 88,6]	55,2 [37,5; 72,9]	NA	0,03
10-letni wskaźnik przeżycia wolnego od progresji	10 lat obserwacji	[59]	61,9 [47,2; 76,7]	38 [22,9; 53,1]	NA	NA
Populacja pacjentów z rakiem <i>in situ</i>						
Brak klinicznych lub histopatologicznych dowodów na obecność raka <i>in situ</i> po roku badania; n (%)	średnia 18 miesięcy (zakres: 12-30 miesięcy)	[56]	11 (65%) N=17	2 (8%) N=24	7,76 [2,31; 28,89]	<0,01 NNT=2 [2; 4]#
Progresja (miejscowa lub ogólnoustrojowa); n (%)		[56]	7 (41%) N=17	12 (50%) N=24	0,82 [0,40; 1,59]	>0,05#

*podano najbardziej aktualne wyniki badania dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 30 miesięcy (zakres: 3-60 miesięcy). #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ## wartości podane w publikacjach referencyjnych. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń.

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że zastosowanie zabiegu TURBT z następującą dopęcherzową immunoterapią uzupełniającą BCG jest istotnie statystycznie skuteczniejsze niż zastosowanie samego zabiegu TURBT bez dodatkowej interwencji u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka. Bazując na długoterminowych wynikach badania, w którym okres obserwacji wynosił do 15 lat, w wyniku zastosowanej terapii uzupełniającej BCG obserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$): wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia wolnego od progresji w porównaniu do braku interwencji po zabiegu TURBT [55]-[61]. Wyniki praktycznie wszystkich włączonych badań potwierdzają, że dopęcherzowa terapia uzupełniająca BCG jest znamienne statystycznie skuteczniejsza od braku interwencji po zabiegu TURBT w zapobieganiu nawrotom choroby, w analizowanej populacji [43], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61]. Wyniki dotyczące redukcji ryzyka progresji w wyniku zastosowanego leczenia BCG są niejednoznaczne, gdyż nie we wszystkich analizowanych badaniach wykazano istotność statystyczną różnic pomiędzy grupami (terapia BCG vs brak interwencji). Istotną statystycznie przewagę dopęcherzowej immunoterapii uzupełniającej BCG nad brakiem interwencji po zabiegu TURBT wykazano również w populacji pacjentów z rakiem *in situ* w odniesieniu do braku klinicznych lub histopatologicznych dowodów na obecność raka *in situ* po roku badania [56]. W analizowanym okresie czasu (średnia 18 miesięcy) u pacjentów z rakiem *in situ* nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka progresji choroby [56].

5.3.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI NA PODSTAWIE BADAŃ W KTÓRYCH RANDOMIZACJA NASTĘPOWAŁA PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA INDUKCYJNEGO BCG

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odszukano badania RCT pozwalające na przeprowadzenie bezpośredniego porównania terapii uzupełniającej BCG względem braku leczenia uzupełniającego BCG (braku interwencji) w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Badania te różniły się metodyką od prób klinicznych opisanych w rozdziale 5.3.1. ponieważ włączano do nich pacjentów odpowiadających na wcześniej zastosowane leczenie indukcyjne BCG. Zidentyfikowano 5 randomizowanych prób klinicznych w których randomizacja następowała po zakończeniu leczenia indukcyjnego BCG: Lamm i wsp. 2000 [62], Koga i wsp. 2010 [63], Palou i wsp. 2001 [64], Akaza i wsp. 1995 [65], Badalament i wsp. 1987 [66]. We wszystkich badaniach pacjenci przed randomizacją poddani byli leczeniu indukcyjnemu BCG, w przypadku jednego z badań chorzy otrzymywali leczenie terapeutyczne BCG przez 8 tygodni, bez wcześniejszego zabiegu TURBT [65]. W związku z powyższym, we wszystkich badaniach chorzy po randomizacji w grupie badanej otrzymywali BCG w ramach terapii podtrzymującej (trwającej od 9 miesięcy do 3 lat), w grupie kontrolnej nie podawano leczenia podtrzymującego BCG.

Analiza metodyki zidentyfikowanych badań wykazała dużą heterogeniczność dotyczącą m. in. schematu podań, drogi podań, charakterystyki pacjentów, okresu leczenia i obserwacji, postępowania z pacjentami w momencie nawrotu choroby, liczebności grup, definicji punktów końcowych oraz stadium zaawansowania/złośliwości choroby determinującej przydział do grup ryzyka, co uniemożliwiło przeprowadzenie meta-analizy wyników odszukanych badań [62], [63], [64], [65], [66].

W poniższych tabelach przedstawiono metodykę zidentyfikowanych badań.

Badanie Lamm i wsp. 2000 [62]

Tabela 80. Opis metodyki badania Lamm i wsp. 2000 [62].

Opis metodyki badania Lamm i wsp. 2000 [62]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim lub pośrednim ryzyku (nawracający Ta-T1/G1-3 lub rak <i>in situ</i>).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Następnie randomizacja do grupy otrzymującej terapię podtrzymującą BCG (3 podania BCG raz na tydzień w 3. i 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy do ukończenia 3 lat terapii); N=192. Następnie randomizacja do grupy nieprzyjmującej leczenia BCG (brak interwencji); N=192.
Grupa kontrolna	
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia w fazie randomizowanej: 3 lata grupa badana; brak leczenia - grupa kontrolna; okres obserwacji: do momentu zgonu pacjentów, mediana 120 miesięcy.
Szczep/dawka BCG	Connaught 81 mg (120 mokrej masy; $10,5 \pm 8,7 \times 10^8$ CFU) + podania przezskórne.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od nawrotu-główny punkt końcowy	Brak definicji.
Całkowita odpowiedź na leczenie (w przypadku raka <i>in situ</i>)	Potwierdzony histologicznie brak zmian w materiale pobranym w czasie biopsji pęcherza i prawidłowy wynik badania cytologicznego.
Pogorszenie choroby (punkt końcowy uwzględniony ze względu na fakt, że w niektórych przypadkach konieczne było wdrożenie innego niż BCG leczenia jeszcze przed potwierdzeniem wyników biopsji)	Wynik biopsji wskazujący na stadium zaawansowania $\geq T2$ lub zmiana strategii leczenia oznaczająca zbliżającą się progresję lub pogorszenie (obejmująca m. in. cystektomię, systemowo podawaną chemioterapię czy radioterapię).
Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano*.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Wszyscy pacjenci przed randomizacją otrzymali leczenie indukcyjne BCG (6 tygodni), po przeprowadzeniu randomizacji z dalszej analizy wykluczono pacjentów u których raportowano raka pęcherza moczowego w momencie randomizacji (celem badania była ocena skuteczności terapii podtrzymującej u pacjentów, u których nie wykazano choroby po leczeniu indukcyjnym). Okres od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego do randomizacji wynosił maksymalnie 3 miesiące.	
Zarówno podczas leczenia indukcyjnego jak i podtrzymującego BCG podawano dopęcherzowo i przezskórnie.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (obejmującej wszystkich chorych, u których w momencie randomizacji nie wykazano choroby). Nie podano definicji populacji w której oceniano bezpieczeństwo.	

*podano jedynie informacje, że w grupie badanej nie obserwowano działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia >3.

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Badanie Koga i wsp. 2010 [63]

Tabela 81. Opis metodyki badania Koga i wsp. 2010 [63].

Opis metodyki badania Koga i wsp. 2010 [63]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (w przypadku stopnia zaawansowania Ta i T1, zdiagnozowany nowotwór niemożliwy do całkowitej resekcji przezcewkowej-TURBT).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane przez 8 tygodni); N=90.
Grupa kontrolna	Następnie randomizacja do grupy nieprzyjmującej leczenia BCG (brak interwencji); N=27.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia w fazie randomizowanej: 9 miesięcy grupa badana; brak leczenia w grupie kontrolnej; okres obserwacji: 42 miesiące od randomizacji, mediana 26,5 oraz 28,7 miesiąca odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w fazie randomizowanej.
Szczep/dawka BCG	Tokyo – 80 mg.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Skuteczność leczenia indukcyjnego-główny punkt końcowy	-
Odpowiedź całkowita	Skuteczność oceniana zgodnie z <i>Third edition of the General Rules for Clinical and Pathological Studies on Bladder Cancer</i> . Definiowana jako negatywny wynik biopsji i cytologicznego badania moczu dla stadium zaawansowania Ta i T1 oraz raka <i>in situ</i> , wobec Ta i T1 dodatkowo całkowity brak klinicznych objawów zmian patologicznych.
Przeżycie wolne od nawrotu	Nawrót oceniano poprzez wynik cystoskopii i cytologicznego badania moczu, a następnie potwierdzano wynikiem badania histopatologicznego.
Przeżycie wolne od progresji	Inwazyjny rak pęcherza moczowego lub przerzuty odległe.
Przeżycie całkowite	-
Jakość życia	Oceniana zgodnie z <i>Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) v2.0</i> .
Profil bezpieczeństwa	Oceniany zgodnie z <i>Common Terminology Criteria of Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0)</i> , stopień nasilenia klasyfikowano jako łagodny, umiarkowany lub poważny.*
Metodyka oceny punktów końcowych	
Wszyscy pacjenci przed randomizacją otrzymali leczenie indukcyjne BCG (8 tygodni) – analiza objęła 84 chorych. Pacjenci, u których wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie w okresie 4-12 tygodni po zakończeniu terapii indukcyjnej (N=63; 75%) i którzy wyrazili chęć dalszego udziału w badaniu (N=53; 63%) zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej terapię podtrzymującą lub brak leczenia.	
Terapię indukcyjną rozpoczynano w okresie do 4 tygodni po biopsji pęcherza lub zabiegu TURBT.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT) obejmującej wszystkich chorych, którzy rozpoczęli leczenie (w grupie badanej: N=24 oraz wszyscy chorzy z grupy kontrolnej-N=27).	

*w badaniu podano jedynie profil bezpieczeństwa terapii indukcyjnej (stosowanej przed randomizacją), nie podano porównania profilu bezpieczeństwa dla grup po randomizacji.

Badanie Palou i wsp. 2001 [64]

Tabela 82. Opis metodyki badania Palou i wsp. 2001.

Opis metodyki badania Palou i wsp. 2001 [64]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka. Nie podano informacji, czy u pacjentów przeprowadzono zabieg TURBT przed rozpoczęciem terapii BCG.
Ocena stopnia złośliwości guza	Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z 1973 roku.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni lub w przypadku nawrotu przez kolejne 6 tygodni); N=131.
Grupa kontrolna	Następnie randomizacja do grupy otrzymującej terapię podtrzymującą (BCG podawane przez 6 tygodni co każde 6 miesięcy przez 2 lata); N=65. Następnie randomizacja do grupy nieotrzymującej leczenia BCG (brak interwencji); N=61.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 2 lata grupa badana, brak leczenia w grupie kontrolnej; okres obserwacji: mediana 77,8 miesięcy; zakres (7-120 miesięcy).
Szczep/dawka BCG	Connaught - 81 mg.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od nawrotu-główny punkt końcowy	Brak definicji.
Progresja	Inwazyjny raka pęcherza moczowego lub przerzuty odległe.
Metodyka oceny punktów końcowych	
W trzecim miesiącu od rozpoczęcia 6-tygodniowej indukcji BCG, przeprowadzono ocenę choroby: w przypadku nawrotu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego nie większego niż 0,5 cm lub pozytywnych wyników cytologii wdrażano kolejne, 6-tygodniowe leczenie BCG. Pacjenci, u których po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia indukcyjnego nie wykazano nawrotu choroby (w badaniu cytoskopowym i w badaniach materiału pobranego w czasie wielokrotnych biopsji) byli randomizowani do grupy badanej i kontrolnej.	
Po randomizacji, pacjenci z nawrotem wysokiego stopnia złośliwości nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego leczeni byli kolejnym cyklem podań BCG, chorzy z nawrotem niskiego stopnia złośliwości BCG lub mitomycyną. W przypadku progresji przeprowadzano radykalną cystektomię.	
Analizę przeżyć przeprowadzano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
W przeprowadzonych analizach pacjenci z nawrotem wysokiego lub niskiego stopnia złośliwości lub progresją nie byli traktowani jako odcięci. Pacjenci, u których nie raportowano nawrotu lub progresji podczas okresu badania byli traktowani jako odcięci w momencie ostatniej cystoskopii.	
Skuteczność kliniczną oceniano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej pacjentów zrandomizowanych i u których możliwe było dokonanie oceny skuteczności (126 z 131 osób), w badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa.	

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Badanie Akaza i wsp. 1995 [65]

Tabela 83. Opis metodyki badania Akaza i wsp. 1995 [65].

Opis metodyki badania Akaza i wsp. 1995 [65]		
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (guz wieloogniskowy, w tym rak <i>in situ</i>).	
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.	
Grupa badana	Przed randomizacją pacjenci otrzymywali BCG w ramach leczenia terapeutycznego (u chorych nie przeprowadzono zabiegu resekcji przed podaniem BCG) – BCG podawane było raz na tydzień przez maksymalnie 8 tygodni; N=157.	Następnie randomizacja do grupy otrzymującej terapię podtrzymującą (BCG podawane 1 raz w miesiącu przez 12 miesięcy); N=52.
Grupa kontrolna		Następnie randomizacja do grupy nieotrzymującej leczenia (brak interwencji); N=55.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 12 miesięcy grupa badana, brak leczenia w grupie kontrolnej, okres obserwacji: 4 lata; mediana okresu obserwacji: 48 miesięcy w grupie badanej oraz 42 miesiące w grupie kontrolnej, maksymalnie 62 oraz 65 miesięcy odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.	
Szczep/dawka BCG	Tokyo 172; 80 mg w ramach terapii w I fazie przed randomizacją, 40 mg w fazie leczenia uzupełniającego.	
Oceniane punkty końcowe	Definicja	
Ocena skuteczności leczenia terapeutycznego BCG przed randomizacją przeprowadzana zgodnie z kryteriami Japanese Urological Association.		
Odpowiedź całkowita	stadium Ta i T1	Całkowity kliniczny zanik wszystkich guzów nowotworowych.
	rak <i>in situ</i>	Ujemny wynik badania cytologicznego moczu oraz brak komórek nowotworowych w próbkach pobranych podczas biopsji.
Odpowiedź częściowa	stadium Ta i T1	Zmniejszenie wielkości o co najmniej 50% w przypadku dwuwymiarowych mierzalnych zmian nowotworowych oraz o co najmniej 30% w przypadku jednowymiarowych mierzalnych zmian nowotworowych.
	rak <i>in situ</i>	-
Brak zmian	stadium Ta i T1	Zmniejszenie wielkości o mniej niż 50% w przypadku dwuwymiarowych mierzalnych zmian nowotworowych i o mniej niż 30% w przypadku jednowymiarowych mierzalnych zmian nowotworowych lub powiększenie któregośkolwiek typu zmian o mniej niż 25%.
	rak <i>in situ</i>	Pozytywny lub fałszywie pozytywny wynik badania cytologicznego moczu lub obecność komórek nowotworowych w próbkach pobranych podczas biopsji.
Progresja	stadium Ta i T1	Powiększenie któregośkolwiek typu zmian o co najmniej 25% lub obecność nowych zmian nowotworowych.
	rak <i>in situ</i>	Wyniki cystoskopii wskazują na tworzenie nowotworu lub wynik biopsji wskazujący na raka inwazyjnego.
Ocena skuteczności leczenia profilaktycznego BCG po randomizacji		
Wskaźnik 1 i 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu	Brak definicji.	
Przeżycie wolne od nawrotu	Brak definicji.	
Nawrót	Brak definicji.	
Metodyka oceny punktów końcowych		
Do fazy randomizowanej badania włączano tylko pacjentów, u których w 4 tygodnie po zakończeniu leczenia w pierwszej fazie badania (obejmującej terapię BCG bez wcześniejszej resekcji zmian nowotworowych w pęcherzu), wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie lub chorych z częściową odpowiedzią poddanych resekcji pozostałych po leczeniu BCG zmian nowotworowych.		
Analizę przeżyć przeprowadzano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.		
Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT obejmującej pacjentów zrandomizowanych, w badaniu nie oceniano profilu bezpieczeństwa.		

Badanie Badalament i wsp. 1987 [66]

Tabela 84. Opis metodyki badania Badalament i wsp. 1987 [66].

Opis metodyki badania Badalament i wsp. 1987 [66]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (guz nawracający, stadium zaawansowania Ta/T1 lub rak <i>in situ</i>).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Następnie randomizacja do grupy przyjmującej terapię podtrzymującą (BCG raz na miesiąc przez 24 miesiące); N=47. Następnie randomizacja do grupy nieprzyjmującej leczenia BCG (brak interwencji); N=46.
Grupa kontrolna	
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 2 lata grupa badana; brak leczenia w grupie kontrolnej; okres obserwacji: mediana: 22 miesiące; zakres: 3-44 miesiące.
Szczep/dawka BCG	Pasteur (Armand Frappier) – 120 mg.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Brak choroby	Negatywne wyniki badania cytoskopowego oraz negatywne wyniki badań cytologicznych i histopatologicznych.
Nawrót miejscowy	Pozytywny wynik cytologii i/lub biopsji wskazujący na stadium zaawansowania Tis, Ta lub T1 i brak konieczności zmiany postępowania terapeutycznego.
Progresja	Nawrót miejscowy wymagający zmiany postępowania terapeutycznego, inwazyjny rak pęcherza moczowego lub przerzuty odległe.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Po 2 do 3 tygodniach od resekcji nowotworu lub zabiegu fulguracji (niszczenie tkanki iskrą elektryczną) wszyscy pacjenci otrzymali terapię indukcyjną. Po zakończeniu terapii indukcyjnej BCG, chorzy z nawrotem poddani zostali ponownemu zabiegowi resekcji lub fulguracji, a następnie wszystkich pacjentów losowo przydzielono do grupy badanej i kontrolnej.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.	

5.3.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI NA PODSTAWIE BADAŃ W KTÓRYCH RANDOMIZACJA NASTĘPOWAŁA PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA INDUKCYJNEGO BCG

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Badanie Lamm i wsp. 2000 [62]

Tabela 85. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (3-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [62].

Punkt końcowy		Grupa badana (leczenie BCG)* N=192	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=192	Wartość różnicy pomiędzy grupami	Wartość p ##
Przeżycie wolne od nawrotu					
Mediana okresu obserwacji; miesiące		87,7	91,4	-	-
Przeżycie wolne od nawrotu	mediana [95%CI]; miesiące	76,8 [64,3; 93,2]	35,7 [25,1; 56,8]	bd	<0,0001
	liczba zdarzeń, n	108	142		
5-letnie przeżycie wolne od nawrotu; % [95% CI]		60 [53; 67]	41 [35; 49]	NA	NA
Przeżycie wolne od pogorszenia choroby					
Mediana okresu obserwacji; miesiące		119,1	120,3	-	-
Przeżycie wolne od pogorszenia choroby	mediana [95%CI]; miesiące	bd	111,5 (zbyt wcześnie)	bd	0,04
	liczba zdarzeń	87 (zbyt wcześnie)	102		
5-letnie przeżycie wolne od pogorszenia choroby; % [95% CI]		76 [70; 83]	70 [63; 76]	NA	NA
Przeżycie całkowite					
Mediana okresu obserwacji; miesiące		119,1	120,2	-	-
Przeżycie całkowite	mediana [95%CI]; miesiące	bd	119,8 (zbyt wcześnie)	bd	0,08
	liczba zdarzeń	81 (zbyt wcześnie)	93		
5-letnie przeżycie całkowite; % [95% CI]		83 [77; 88]	78 [72; 84]	NA	NA
Subpopulacja pacjentów z rakiem <i>in situ</i>					
Odpowiedź na leczenie		bd N=64	bd N=66	bd	0,004

* terapia podtrzymująca BCG (3 podania BCG raz na tydzień w 3. i 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy do ukończenia 3 lat terapii; ** brak leczenia. ##wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń. bd-brak danych.

Zastosowanie 3-letniego leczenia podtrzymującego BCG prowadziło do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu i pogorszenia choroby (mediana przeżycia wolnego od pogorszenia nie została osiągnięta w momencie publikacji wyników), w porównaniu do braku leczenia BCG. Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wynosił 78% w grupie kontrolnej i 83% w grupie badanej leczonej BCG przez 3 lata. Wykazano również istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę w odniesieniu do uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie podtrzymujące BCG w subpopulacji pacjentów z rakiem *in situ*, w porównaniu do braku BCG [62].

Badanie Koga i wsp. 2010 [63]

Tabela 86. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (9-miesięczna terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [63].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG)* N=24	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=27	Wartość różnicy pomiędzy grupami	Wartość p ^{##}
Przeżycie wolne od nawrotu	bd	bd	bd	0,078
Przeżycie wolne od progresji	bd	bd	bd	0,383
2-letnie przeżycie wolne od nawrotu (%)	95,8%	74,1%	NA	NA
2-letnie przeżycie całkowite (%)	91,7%	92,6%	NA	0,885
Punkt końcowy; n/N (%)			RR/Peto OR [95% CI] #	Wartość p^{##}
Nawrót	1/24 (4,2%) [#]	7/27 (25,9%) [#]	0,16 [0,03; 0,89]	<0,05 NNT=5 [3; 53][#]
Progresja	0/24 (0%) [#]	1/27 (3,7%) [#]	0,15 [0,003; 7,67]	>0,05 [#]
Zgon	2/24 (8,3%) [#]	2/27 (7,4%) [#]	1,13 [0,21; 6,02]	>0,05 [#]
Zgon z powodu raka pęcherza moczowego	0/24 (0%) [#]	1/27 (3,7%) [#]	0,15 [0,003; 7,67]	>0,05 [#]

* terapia podtrzymująca BCG (pierwsza dawka w ciągu 3 miesięcy od randomizacji, a następnie kolejne dawki w 3., 6. i 9. miesiącu; ** brak leczenia. Okres obserwacji – 42 miesiące od randomizacji, mediana 26,5 oraz 28,7 miesiąca odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w fazie randomizowanej. [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##}wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń (ze względu na brak podania liczebności ogólnej pacjentów w grupach w momencie analizy punktu końcowego). bd-brak danych.

Wykazano istotną statystycznie ($p < 0,05$) redukcję ryzyka nawrotu choroby w wyniku zastosowania leczenia BCG względem braku interwencji. Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza że zastosowanie leczenia uzupełniającego BCG u 5 chorych zamiast braku terapii BCG, pozwoli uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 27-29 miesiąca [63].

Jednoczynnikowa analiza regresji według modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazała, że ryzyko wystąpienia nawrotu jest istotnie statystycznie związane z zastosowaniem terapii podtrzymującej ($p = 0,0467$), natomiast takie czynniki jak: wiek (poniżej/powyżej 70 lat), palenie tytoniu, stadium zaawansowania (rak *in situ*/Ta, T1) oraz status nowotworu (pierwotny/nawracający) nie wpływają istotnie statystycznie na ryzyko nawrotu ($p > 0,05$). Analiza wieloczynnikowa nie potwierdziła wpływu stosowania terapii podtrzymującej na prawdopodobieństwo nawrotu choroby ($p = 0,0676$) [63].

Przeprowadzona ocena jakości życia wykazała, że podczas leczenia indukcyjnego nastąpiła istotna statystycznie poprawa jakości życia chorych w zakresie funkcjonowania emocjonalnego ($p = 0,004$), zmiany w zakresie pozostałych analizowanych domen jakości życia nie różniły się istotnie statystycznie ($p > 0,05$) w trakcie terapii podtrzymującej jak również w przypadku braku leczenia, względem zakończenia terapii indukcyjnej, co wskazuje, że zastosowane leczenie podtrzymujące nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia chorych [63].

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Badanie Palou i wsp. 2001 [64]

Tabela 87. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [64].

Punkt końcowy		Grupa badana (leczenie BCG)* N=65	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=61	Wartość różnicy pomiędzy grupami	Wartość p ^{##}
Przeżycie wolne od nawrotu [miesiące]					
Przeżycie wolne od nawrotu, mediana±SD [miesiące]		76±26	84±26	NA	>0,05
Nawrót nieinwazyjnego raka o stopniu złośliwości: mediana [miesiące] (zakres)	wysokim	22 (16-67)	21 (8-62)	NA	>0,05
	niskim	19 (18-19)	57 (15-84)	NA	0,07
Punkt końcowy; n (%)				Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI][#]	Wartość p^{##}
Brak nawrotu		53 (81,5%) [#]	46 (75,4%) [#]	1,08 [0,90; 1,32]	>0,05
Nawrót ogółem		10 (15,4%)	16 (26,2%)	0,59 [0,29; 1,17]	>0,05
Nawrót nieinwazyjnego raka o stopniu złośliwości:	wysokim	8 (12,3%) [#]	9 [14,8%) [#]	0,83 [0,35; 1,97]	>0,05
	niskim	2 (3,1%) [#]	7 [11,5%) [#]	0,27 [0,06; 1,08]	>0,05
Progresja		3 (4,6%) [#]	2 (3,3%) [#]	1,41 [0,29; 6,89]	>0,05
Przeżycie całkowite		55 (84,6%) [#]	53 (86,9%) [#]	0,97 [0,83; 1,14]	>0,05
Zgon	z powodu raka	3 (4,6%) [#]	2 (3,3%) [#]	1,41 [0,29; 6,89]	>0,05
	z innych powodów	8 (12,3%) [#]	6 (9,8%) [#]	1,25 [0,48; 3,29]	>0,05

* terapia podtrzymująca (BCG podawane przez 6 tygodni co każde 6 miesięcy przez 2 lata); ** brak leczenia. Okres obserwacji – mediana 77,8 miesiący; zakres (7-120 miesiący).^{##} wartości podane w publikacji referencyjnej, [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania.

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem leczenia uzupełniającego BCG a jego brakiem w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych (przeżycie wolne od nawrotu, ryzyko nawrotu i progresji, przeżycie całkowite).

Badanie Akaza i wsp. 1995 [65]

Tabela 88. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (roczna terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [65].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG)* N=52	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=55	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI]#	Wartość p ##
Przeżycie wolne od nawrotu	bd	bd	-	0,68
Wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu (%)	77,6%	74,2%	NA	>0,05
Wskaźnik 1-rocznego przeżycia wolnego od nawrotu (%)	90,3%	84,9%	NA	>0,05
Liczba nawrotów/rok (na 100 pacjentów)	0,25	0,22	-	>0,05
Nawrót, n (%)	22 (42,3%)#	20 (36,4%)#	1,16 [0,73; 1,87]	>0,05#
Progresja, n (%)	5 (9,6%)#	5 (9,1%)#	1,06 [0,34; 3,25]	>0,05#

* terapia podtrzymująca (BCG podawane 1 raz w miesiącu przez 12 miesięcy); **brak leczenia. Okres obserwacji - mediana okresu obserwacji: 48 miesięcy w grupie badanej oraz 42 miesiące w grupie kontrolnej. bd-brak danych. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ##wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń (ze względu na brak podania liczebności ogólnej pacjentów w grupach w momencie analizy punktu końcowego).

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem leczenia uzupełniającego BCG a jego brakiem w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych (przeżycie wolne od nawrotu, ryzyko nawrotu i progresji, wskaźnik 1 i 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu) [65].

Wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały, że jedynym czynnikiem wpływającym istotnie statystycznie ($p = 0,0002$) na ryzyko nawrotu była skuteczność terapii BCG stosowanej w ramach leczenia terapeutycznego w I fazie badania (przed randomizacją), co oznacza, że ryzyko nawrotu było wysokie u pacjentów, którzy uzyskali jedynie częściową odpowiedź na terapeutyczne leczenie BCG, pomimo że przeprowadzono u nich następnie zabieg TURBT w celu usunięcia pozostałych zmian nowotworowych [65].

Badanie Badalament i wsp. 1987 [66]

Spośród 93 pacjentów poddanych terapii indukcyjnej BCG, wyniki badania cytologicznego i/lub biopsji były pozytywne u odpowiednio: 16 (34%) pacjentów zrandomizowanych następnie do grupy badanej oraz 17 (37%) chorych przydzielonych do grupy kontrolnej [66].

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Tabela 89. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [66].

Punkt końcowy	Grupa badana (leczenie BCG)* N=47	Grupa kontrolna (brak interwencji)** N=46	Wartość różnicy pomiędzy grupami RR/Peto OR [95% CI] [#]	Wartość p ^{##}
Przeżycie wolne od choroby	bd	bd	-	0,8
Przeżycie wolne od progresji	bd	bd	-	0,5
Nawrót ogółem, n (%)	23 (48,9%) [#]	24 (52,2%) [#]	0,94 [0,62; 1,41]	>0,05 [#]
Progresja, n (%)	ogółem	12 (25,5%) [#]	1,30 [0,62; 2,78]	>0,05 [#]
	nawrót miejscowy	6 (12,8%) [#]	1,96 [0,57; 6,85]	>0,05 [#]
	rak inwazyjny	5 (10,6%) [#]	0,82 [0,28; 2,36]	>0,05 [#]
	przerzuty odległe	1 (2,1%) [#]	0 (0%) [#]	7,23 [0,14; 364,63]
Zgon, n (%)	0 (0%) [#]	0 (0%) [#]	-	-

* terapia podtrzymująca (BCG podawane raz na miesiąc przez 24 miesiące); ** brak leczenia. Okres obserwacji - mediana: 22 miesiące; zakres: 3-44 miesiące. [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##} wartości podane w publikacji referencyjnej.

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem leczenia uzupełniającego BCG a jego brakiem w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych (przeżycie wolne od nawrotu i progresji, ryzyko nawrotu i progresji) [66].

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że brak nowotworu po terapii indukcyjnej BCG był czynnikiem związanym z istotnie statystycznie dłuższym przeżyciem wolnym od choroby ($p = 0,0001$) i czasem do progresji ($p = 0,095$) [66].

5.3.2.2. PODSUMOWANIE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI NA PODSTAWIE BADAŃ W KTÓRYCH RANDOMIZACJA NASTĘPOWAŁA PO ZAKOŃCZENIU LECZENIA INDUKCYJNEGO BCG

Do porównania terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji (po wcześniejszej indukcji BCG) włączono 5 badań RCT, których metodologię przedstawiono w tabeli.

Tabela 90. Charakterystyka metodologii badań porównujących podtrzymującą terapię uzupełniającą BCG względem braku leczenia BCG, po wcześniejszym zastosowaniu terapii indukcyjnej BCG.

Badanie/szczep/dawka BCG	Populacja	Schemat terapii	Okres leczenia	Okres obserwacji	Punkty końcowe
Lamm i wsp. 2000 [62]- Connaught 81 mg (120 mokresj masy)	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o podwyższonym ryzyku nawrotu (nawracający Ta-T1/G1-3 lub rak <i>in situ</i>)	Grupa badana: 3-letnia terapia podtrzymująca Grupa kontrolna: brak leczenia BCG	3 lata	mediana 120 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • przeżycie wolne od pogorszenia choroby, • 5-letnie przeżycie wolne od nawrotu/pogorszenia choroby, • przeżycie całkowite
Koga i wsp. 2010 [63]- Tokyo – 80 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka nawrotu (w przypadku stopnia zaawansowania Ta i T1, zdiagnozowany nowotwór niemożliwy do całkowitej resekcji przezcewkowej-TURBT)	Grupa badana: 9-miesięczna terapia podtrzymująca Grupa kontrolna: brak leczenia BCG	9 miesięcy	42 miesiące od randomizacji, mediana 26,5 oraz 28,7 miesiąca odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • przeżycie wolne od progresji, • 2-letnie przeżycie wolne od nawrotu/całkowite, • nawrót, • progresja, • zgon
Palou i wsp. 2001 [64]- Connaught - 81 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka nawrotu	Grupa badana: 2-letnia terapia podtrzymująca Grupa kontrolna: brak leczenia BCG	2 lata	mediana 77,8 miesięcy; zakres (7-120 miesięcy)	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • nawrót, • progresja, • zgon, • przeżycie całkowite
Akaza i wsp. 1995 [65] - Tokyo 172 – 40 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (guz wieloogniskowy, w tym rak <i>in situ</i>)	Grupa badana: roczna terapia podtrzymująca Grupa kontrolna: brak leczenia BCG	12 miesięcy	mediana okresu obserwacji: 48 miesięcy w grupie badanej oraz 42 miesiące w grupie kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • 1 i 3-letnie przeżycie wolne od nawrotu, • nawrót, • progresja
Badalament i wsp. 1987 [66] - Pasteur – 120 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (guz nawracający, stadium zaawansowania Ta/T1 lub rak <i>in situ</i>)	Grupa badana: 2-letnia terapia podtrzymująca Grupa kontrolna: brak leczenia BCG	2 lata	mediana: 22 miesiące; zakres: 3-44 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • przeżycie wolne od progresji, • nawrót, • progresja, • zgon

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze wyniki badań włączonych do porównania terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji (po wcześniejszej indukcyjnej), dotyczące skuteczności klinicznej.

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Tabela 91. Skuteczność kliniczna podtrzymującej terapii uzupełniającej BCG względem braku leczenia BCG, po wcześniejszym zastosowaniu terapii indukcyjnej BCG.

Punkt końcowy		Referencja	Grupa badana (leczenie BCG)	Grupa kontrolna (brak interwencji)	Wartość różnicy pomiędzy grupami [#]	Wartość p ^{##}
Przeżycie wolne od nawrotu						
Przeżycie wolne od nawrotu	mediana [95%CI]; miesiące	[62]	76,8 [64,3; 93,2] N=192	35,7 [25,1; 56,8] N=192	bd	<0,0001
	liczba zdarzeń, n	[62]	108	142		
	mediana±SD [miesiące]	[64]	76±26 N=65	84±26 N=61	NA	>0,05
Przeżycie wolne od nawrotu		[63]	bd N=24	bd N=27	bd	0,078
		[65]	bd N=52	bd N=55	-	0,68
Przeżycie wolne od choroby		[66]	bd N=47	bd N=46	-	0,8
5-letnie przeżycie wolne od nawrotu; % [95% CI]		[62]	60 [53; 67]	41 [35; 49]	NA	NA
2-letnie przeżycie wolne od nawrotu (%)		[63]	95,8%	74,1%	NA	NA
Wskaźnik 3-letniego przeżycia wolnego od nawrotu (%)		[65]	77,6%	74,2%	NA	>0,05
Wskaźnik 1-rocznego przeżycia wolnego od nawrotu (%)		[65]	90,3%	84,9%	NA	>0,05
Przeżycie wolne od pogorszenia/progresji choroby						
Przeżycie wolne od pogorszenia choroby	mediana [95%CI]; miesiące	[62]	bd N=192	111,5 (zbyt wcześnie) N=192	bd	0,04
	liczba zdarzeń	[62]	87 (zbyt wcześnie)	102		
Przeżycie wolne od progresji		[63]	bd N=24	bd N=27	bd	0,383
		[66]	bd N=47	bd N=46	-	0,5
5-letnie przeżycie wolne od pogorszenia choroby; % [95% CI]		[62]	76 [70; 83]	70 [63; 76]	NA	NA
Przeżycie całkowite						
Przeżycie całkowite	mediana [95%CI]; miesiące	[62]	bd N=192	119,8 (zbyt wcześnie) N=192	bd	0,08
	liczba zdarzeń	[62]	81 (zbyt wcześnie)	93		
5-letnie przeżycie całkowite; % [95% CI]		[62]	83 [77; 88]	78 [72; 84]	NA	NA
2-letnie przeżycie całkowite (%)		[63]	91,7%	92,6%	NA	0,885
Subpopulacja pacjentów z rakiem <i>in situ</i>						
Odpowiedź na leczenie		[62]	bd N=64	bd N=66	bd	0,004
Punkt końcowy; n/N (%)					RR [95% CI][#]	Wartość p^{##}
Nawrót		[63]	1/24 (4,2%) [#]	7/27 (25,9%) [#]	0,16 [0,03; 0,89]	<0,05 NNT=5 [3; 53][#]

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (leczenie BCG)	Grupa kontrolna (brak interwencji)	Wartość różnicy pomiędzy grupami [#]	Wartość p ^{##}
	[64]	10/65 (15,4%)	16/61 (26,2%)	0,59 [0,29; 1,17]	>0,05
	[65]	22/52 (42,3%) [#]	20/55 (36,4%) [#]	1,16 [0,73; 1,87]	>0,05 [#]
	[66]	23/47 (48,9%) [#]	24/46 (52,2%) [#]	0,94 [0,62; 1,41]	>0,05 [#]
Progresja	[63]	0/24 (0%) [#]	1/27 (3,7%) [#]	0,15 [0,003; 7,67]	>0,05 [#]
	[64]	3/65 (4,6%) [#]	2/61 (3,3%) [#]	1,41 [0,29; 6,89]	>0,05
	[65]	5/52 (9,6%) [#]	5/55 (9,1%) [#]	1,06 [0,34; 3,25]	>0,05 [#]
	[66]	12/47 (25,5%) [#]	9/46 (19,6%) [#]	1,30 [0,62; 2,78]	>0,05 [#]
Zgon	[63]	2/24 (8,3%) [#]	2/27 (7,4%) [#]	1,13 [0,21; 6,02]	>0,05 [#]
	[64]*	8/65 (12,3%) [#]	6/61 (9,8%) [#]	1,25 [0,48; 3,29]	>0,05
	[66]	0/47 (0%) [#]	0/46 (0%) [#]	-	-
Zgon z powodu raka pęcherza moczowego	[63]	0/24 (0%) [#]	1/27 (3,7%) [#]	0,15 [0,003; 7,67]	>0,05 [#]
Zgon z powodu raka	[64]	3/65 (4,6%) [#]	2/61 (3,3%) [#]	1,41 [0,29; 6,89]	>0,05

*z powodów innych niż rak. [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##}wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń (m. in. ze względu na brak podania liczebności ogólnej pacjentów w grupach w momencie analizy punktu końcowego).

Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których pacjenci poddani zostali terapii indukcyjnej BCG, a następnie losowo przydzieleni do leczenia podtrzymującego BCG lub braku interwencji, wskazują na skuteczność leczenia podtrzymującego BCG, jednak istotnie statystycznie ($p < 0,05$) różnice w porównaniu z pacjentami nieleczonymi BCG wykazano jedynie w próbie klinicznej przeprowadzonej na dużej grupie chorych ($N=384$) - Lamm i wsp. 2000 [62]. W badaniu tym istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę leczenia podtrzymującego BCG nad jego brakiem wykazano zarówno w zakresie przeżycia wolnego od nawrotu jak i przeżycia wolnego od pogorszenia choroby [62], obserwowano też znamienne statystycznie przewagę zastosowanej terapii w populacji pacjentów z rakiem *in situ* w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie [62]. Istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka nawrotu w wyniku zastosowania leczenia podtrzymującego BCG obserwowano również w badaniu Koga i wsp. 2010 [63], jednak analiza przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami ($p=0,078$). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem leczenia podtrzymującego BCG względem jego braku w zakresie ryzyka progresji i zgonu w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.

Porównując wyniki uzyskane w populacji pacjentów nigdy nie leczonych BCG (przedstawione w rozdziale 5.3.1) oraz tych którzy przed randomizacją poddani byli leczeniu indukcyjnemu BCG (opisane w rozdziale 5.3.2), zauważyć można, że większe i statystycznie istotne różnice pomiędzy stosowaniem

terapii BCG względem braku interwencji obserwowano w tej pierwszej populacji chorych. Wyniki te wskazują, że już samo leczenie indukcyjne BCG poprawia długoterminowe rokowania chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Ponadto, należy pamiętać, że w badaniach, w których wcześniej stosowano leczenie indukcyjne u wszystkich chorych, do fazy randomizowanej włączano pacjentów z lepszym rokowaniem (odpowiadających na leczenie BCG, u których nie wystąpił nawrót w okresie kilku miesięcy od zakończenia indukcji). Oznacza to, iż chorzy w badaniach opisanych w rozdziale 5.3.2. mogli uzyskiwać lepsze wyniki od chorych randomizowanych do badań opisanych w rozdziale 5.3.1.

5.3.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI

Do analizy profilu bezpieczeństwa stosowania bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin) w leczeniu uzupełniającym nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego w porównaniu do braku interwencji (leczenia BCG) włączono wszystkie badania w których pacjenci zostali zrandomizowani do grupy leczonej BCG i nieprzyjmującej leczenia BCG (brak interwencji), bez względu na to czy przed randomizacją poddani zostali terapii indukcyjnej BCG (badania [62], [63], [64], [65], [66]), czy leczenie indukcyjne BCG następowało po randomizacji (badania: [43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61]). W poniższej tabeli podano działania/zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach, w grupach wyodrębnionych po randomizacji. W żadnym z uwzględnionych badań nie raportowano zdarzeń niepożądanych występujących w grupach kontrolnych, stąd porównanie profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG względem jej braku było niemożliwe.

Tabela 92. Profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG względem braku leczenia BCG; dane z referencji: [43], [44], [48], [50], [51], [53], [54], [55], [62], [66].

Punkt końcowy		Referencja	Okres leczenia/obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (BCG) n/N (%)	Grupa kontrolna (brak interwencji) n/N (%)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych		[44]**	ponad 2 lata/mediana 21 miesięcy	Pasteur (75 mg)	4/126 (3%)	bd
		[43]	5,5 miesiąca/średnia 20 miesięcy	Connaught (120 mg)	4/102 (4%)*	bd
		[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	21/47 (45%)	bd
Przerwanie leczenia z powodu silnego podrażnienia pęcherza		[54]	do 2 lat/średnia 20-24 miesiące	Moreau (1 gm-2x10 ⁹ CFU/100 mg)	2/34 (5,8%)	bd
Opóźnienie leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych		[44]**	ponad 2 lata/mediana 21 miesięcy	Pasteur (75 mg)	3/126 (2%)	bd
		[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	3*/62 (5%)	bd
Działania/zdarzenia niepożądane ogółem		[54]	do 2 lat/średnia 20-24 miesiące	Moreau (1 gm-2x10 ⁹ CFU/100 mg)	14/34 (41,2%)	bd
Działania/zdarzenia niepożądane >3 stopnia nasilenia [^]		[62]	6 tygodni/zakres 3 do 30 miesięcy	Connaught (81 mg) ^b	0/192 (0%)	bd
Zapalenie pęcherza	ogółem	[43]	5,5 miesiąca/średnia 20 miesięcy	Connaught (120 mg)	35*/102 (34%)	bd
	łagodne	[44]**	ponad 2 lata/mediana 21 miesięcy	Pasteur (75 mg)	34*/126 (27%)	bd
	poważne				28*/126 (22%)	bd
					6*/126 (5%)	bd
Zapalenie dróg moczowych		[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	5*/67 (7%)	bd
Prosówkowe zapalenie pęcherza		[54]	do 2 lat/średnia 20-24 miesiące	Moreau (1 gm-2x10 ⁹ CFU/100 mg)	1/34 (2,9%)	bd
Wrzodzące zapalenie pęcherza moczowego		[43]	5,5 miesiąca/średnia 20 miesięcy	Connaught (120 mg)	1/102 (1%)*	bd
Objawy zapalenia pęcherza moczowego (podrażnienie błony śluzowej pęcherza)		[53]	ponad 12 miesięcy/średnia 23-28 miesięcy	Montreal (120 mg)	12/17 (70,6%)*	bd
Objawy podrażnienia pęcherza moczowego		[54]	do 2 lat/średnia 20-24 miesiące	Moreau (1 gm-2x10 ⁹ CFU/100 mg)	2/34 (5,8%)	bd
		[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	56*/67 (84%)	bd
Częstomocz		[48]##	6 tygodni/zakres 3 do 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	24/28 (86%)	bd
		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	22/43 (51%)	bd
Bolesne oddawanie moczu		[48]##	6 tygodni/zakres 3 do 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	27*/28 (96%)	bd
		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	38/43 (88%)	bd

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Punkt końcowy	Referencja	Okres leczenia/obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (BCG) n/N (%)	Grupa kontrolna (brak interwencji) n/N (%)
	[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	42/47 (89%)	bd
Bolesne oddawanie moczu, częstomocz, parcia naglące na mocz	[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	47*/62 (76%)	bd
Częstomocz/parcia naglące na mocz	[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	40/47 (85%)	bd
Poważny krwimocz	[44]**#	ponad 2 lata/mediana 21 miesięcy	Pasteur (75 mg)	3/126 (2%)	bd
	[54]	do 2 lat/średnia 20-24 miesiące	Moreau (1 gm-2x10 ⁹ CFU/100 mg)	5/34 (14,7%)	bd
	[50]*** (makrohemia)	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	14*/67 (21%)	bd
Krwimocz	[43]	5,5 miesiąca/średnia 20 miesięcy	Connaught (120 mg)	6*/102 (6%)	bd
	[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	14*/62 (22,6%)	bd
	[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	25/43 (58%)	bd
	[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	27/47 (57%)	bd
Łagodny krwimocz	[48]##	6 tygodni/zakres 3 do 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	10*/28 (34%)	bd
Fragmety tkanek w moczu	[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	3/43 (7%)	bd
	[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	9/47 (19%)	bd
Nietrzymanie moczu	[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	2/43 (5%)	bd
	[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	2/47 (4%)	bd
Przykurcz pęcherza	[54]	do 2 lat/średnia 20-24 miesiące	Moreau (1 gm-2x10 ⁹ CFU/100 mg)	1/34 (2,9%)	bd
Odwracalny przykurcz pęcherza	[44]**	ponad 2 lata/mediana 21 miesięcy	Pasteur (75 mg)	2/126 (1,5%)	bd
Ból w okolicy nadłonowej	[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	3/47 (6%)	bd
Ból pęcherza	[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	1/47 (2%)	bd
Zapalenie prostaty	[43]	5,5 miesiąca/średnia 20 miesięcy	Connaught (120 mg)	5*/102 (5%)	bd
	[44]**	ponad 2 lata/mediana 21 miesięcy	Pasteur (75 mg)	4/126 (3%)	bd
Ziarniniakowe zapalenie prostaty	[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Bd (120 mg) +5x10 ⁷ CFU	1/43 (2,3%)*	bd
Zapalenie jąder/najdrza	[44]**	ponad 2 lata/mediana 21 miesięcy	Pasteur (75 mg)	4/126 (3%)	bd

Punkt końcowy		Referencja	Okres leczenia/obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (BCG) n/N (%)	Grupa kontrolna (brak interwencji) n/N (%)
		[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	1*/67 (1%)	bd
Zapalenie najądrza		[43]	5,5 miesiąca/średnia 20 miesięcy	Connaught (120 mg)	10*/102 (10%)	bd
		[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	1*/62 (1,6%)	bd
Wytworzenie ziarniniaka		[53]	ponad 12 miesięcy/średnia 23-28 miesięcy	Montreal (120 mg)	3/17 (17,6%)*	bd
Wodonercze stopnia 1., z częściową niedrożnością moczowodu		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	1/43 (2,3%)*	bd
Ból prząca		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	2/34 (6%)	bd
Gorączka	40°C	[44]**	ponad 2 lata/mediana 21 miesięcy	Pasteur (75 mg)	3/126 (2%)	bd
	38,9°C				21/126 (17%)	bd
Gorączka		[48]##	6 tygodni/zakres 3 do 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	6*/28 (21%)	bd
		[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	16*/62 (26%)	bd
		[54]	do 2 lat/średnia 20-24 miesiące	Moreau (1 gm-2x10 ⁹ CFU/100 mg)	5/34 (14,7%)	bd
		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	19/43 (44%)	bd
		[43]	5,5 miesiąca/średnia 20 miesięcy	Connaught (120 mg)	18*/102 (18%)	bd
		[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	18*/67 (27%)	bd
Gorączka/dreszcze		[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	20/47 (43%)	bd
Gorączka i kaszel – uaktywnienie gruźlicy		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	1/43 (2,3%)*	bd
Dreszcze		[48]##	6 tygodni/zakres 3 do 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	1*/28 (3%)	bd
		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	12/43 (28%)	bd
Objawy grypopodobne		[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	8*/62 (12,9%)	bd
		[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	7*/67 (10%)	bd
		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	12/43 (28%)	bd
		[66]	2 lata/mediana 22 miesiące	Pasteur (120 mg)	6/47 (13%)	bd
Nudności		[48]##	6 tygodni/zakres 3 do 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	4*/28 (14%)	bd
		[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	2/43 (5%)	bd

5.3. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii uzupełniającej BCG vs brak interwencji



Punkt końcowy	Referencja	Okres leczenia/obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (BCG) n/N (%)	Grupa kontrolna (brak interwencji) n/N (%)
Nudności i wymioty	[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	4*/62 (6,4%)	bd
	[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	5*/67 (7%)	bd
Złe samopoczucie	[48]##	6 tygodni/zakres 3 do 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	1*/28 (3%)	bd
	[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	5*/67 (7%)	bd
Złe samopoczucie i osłabienie	[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	6*/62 (9,7%)	bd
Złe samopoczucie/ospałość	[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	11/43 (26%)	bd
Oslabienie	[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	3/43 (7%)	bd
Zmęczenie/osłabienie	[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	6*/67 (9%)	bd
Umiarkowana lokalna reakcja skórna	[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	8/43 (19%)	bd
Reakcja alergiczna	[43]	5,5 miesiąca/średnia 20 miesięcy	Connaught (120 mg)	3*/102 (3%)	bd
Skurcze i ból	[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	3*/62 (4,8%)	bd
Ból i zapalenie stawów	[51]	ponad 2 lata/średnia: 30,2-33,8 miesiąca	Pasteur (150 mg)	1*/62 (1,6%)	bd
Poliartralgia	[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	1*/67 (1%)	bd
Ból w okolicy lędźwiowej	[50]***	do 2 lat/ co najmniej 24 miesiące	Pasteur (150 mg)	1*/67 (1%)	bd
Biegunka	[55]	6 tygodni/mediana 30 miesięcy	Pasteur (120 mg)	3/43 (7%)	bd

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię). *wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych podanych w publikacjach. **wyniki podano dla wszystkich pacjentów leczonych BCG: 70 chorych zrandomizowanych do grupy badanej i 56 chorych z rakiem wysokiego ryzyka nawrotu przydzielonych nielosowo do leczenia BCG. ***leczenie indukcyjne wynosiło 8 tygodni. #trwająca ponad 48 godzin lub wymagająca transfuzji. a) Okres leczenia dla grupy badanej. b) 120 mg mokrej masy. ^spośród 599 pacjentów, którzy otrzymali terapię indukcyjną BCG (przed fazą randomizowaną) 2 zmarło z powodu ogólnoustrojowej infekcji (związanej z indukcyjną terapią BCG). ##przedstawiono najbardziej aktualne wyniki badania, w których podano profil bezpieczeństwa z podziałem na grupy [48].

W badaniu Koga i wsp. 2010 [63] nie podano porównania profilu bezpieczeństwa dla grup po randomizacji, przedstawiono natomiast profil bezpieczeństwa terapii indukcyjnej BCG, której poddani zostali wszyscy pacjenci przed randomizacją. W trakcie leczenia indukcyjnego BCG, ból podczas oddawania moczu i częstomocz raportowano u 82,2% pacjentów każde, poważny krwimocz u 72,2%, problemy z oddawaniem moczu u 52,2%, gorączkę powyżej 38°C lub wyższą u 30,0%, ból/zapalenie stawów u 5,6%, ból mięśni u 1,1%, podniesienie poziomu aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej u 7,8% każde, a gammaglutamylotranspeptydazy u 12,2% chorych. Podczas terapii podtrzymującej BCG ból podczas oddawania moczu występował u 16,7% pacjentów, a częstomocz u 20,8% chorych [63].

5.3.4. PODSUMOWANIE PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ BCG VS BRAK INTERWENCJI

W żadnym z randomizowanych badań włączonych do analizy profilu bezpieczeństwa stosowania bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin) w leczeniu uzupełniającym nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego względem braku interwencji nie raportowano działań/zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych (nieotrzymujących leczenia BCG). W związku z powyższym nie istniała możliwość porównania profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji. Okres leczenia BCG we włączonych badaniach wynosił od 6 tygodni (leczenie indukcyjne) do ponad 2 lat, a maksymalna mediana okresu obserwacji wynosiła 30 miesięcy. W analizowanych badaniach stosowano następujące szczepy BCG: Pasteur, Connaught, Moreau, Montreal, jednak ze względu na duże rozbieżności odnośnie raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych pomiędzy badaniami, nie istniała możliwość porównania profilu bezpieczeństwa poszczególnych szczepów BCG [43], [44], [48], [50], [51], [53], [54], [55], [62], [66].

W populacji pacjentów leczonych BCG najczęściej występowały objawy ze strony pęcherza moczowego: objawy zapalenia pęcherza moczowego, częstomocz, bolesne oddawanie moczu, krwimocz. W populacji mężczyzn obserwowano zapalenie jąder/najądrza i prostaty. Do ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania BCG należały najczęściej: gorączka i objawy grypopodobne oraz złe samopoczucie/osłabienie. Dokładna częstość występowania poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych jest trudna do oszacowania ze względu na duże rozbieżności odnośnie raportowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach, wynikające zarówno z różnic w metodologii badań, jak również braku precyzyjnych definicji analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa [43], [44], [48], [50], [51], [53], [54], [55], [62], [66].

Ogólne ryzyko działań/zdarzeń niepożądanych raportowano tylko w jednym badaniu u 41,2% chorych leczonych BCG, a ryzyko przerwania/opóźnienia leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych raportowano na poziomie kilku procent (2-6%) [43], [44], [51], [54], za wyjątkiem jednego badania w którym z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa BCG leczenie przerwało 45% chorych [66], a powyższe rozbieżności są trudne do interpretacji. W badaniu Badalament i wsp. 1987 [66] BCG podawane było raz na miesiąc przez 2 lata w dawce 120 mg (szczep Pasteur), schemat ten nie jest w pełni zgodny z zalecanym, jednak nie powinien generować tak wysokiego odsetka chorych, którzy przegrali leczenie, przyczyną może być np. nieprecyzyjna definicja punktu końcowego (badanie opublikowane w roku 1987, być może do tego punktu końcowego włączano pacjentów u których leczenie było tylko czasowo przerywane lub opóźniane).

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII INDUKCYJNEJ + PODTRZYMUJĄCEJ BCG VS LECZENIE INDUKCYJNE BCG

Zidentyfikowane badania w których stosowano szczep BCG-RIVM pozwoliły na przeprowadzenie porównania z jednym tylko schematem leczenia wybranym na komparator dla wnioskowanej interwencji - z innym szczepem BCG który stanowiło BCG-Tice. Porównanie to oparte zostało na jednym tylko badaniu i dotyczyło niewielkiej liczby punktów końcowych. W związku z powyższym, w niniejszej analizie zdecydowano o przedstawieniu również wyników randomizowanych badań klinicznych (o najwyższej wiarygodności), które dotyczyły porównania innych niż RIVM szczepów BCG z wybranym komparatorem - zastosowaniem immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego (przez okres 6 tygodni). Postępowanie takie było uzasadnione brakiem wiarygodnych dowodów klinicznych sugerujących różnice w skuteczności leczenia pomiędzy poszczególnymi szczepami BCG w analizowanym wskazaniu.

Do analizy porównania efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin) stosowanych w leczeniu uzupełniającym nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego w ramach terapii indukcyjnej + podtrzymującej względem leczenia indukcyjnego, włączono 4 randomizowane próby kliniczne: badanie o akronimie CUETO 98013 [67], Hinotsu i wsp. 2011 [68], Hudson i wsp. 1987 [69] i Gruenwald i wsp. 1997 [70]. W niniejszej analizie jako leczenie podtrzymujące uznano każdy schemat leczenia BCG wykraczający poza 6-8 tygodniowe leczenie indukcyjne, ponieważ w jednym z badań porównywano 6-tygodniowy schemat leczenia indukcyjnego BCG vs 12-tygodniowe leczenie BCG – badanie Gruenwald i wsp. 1997 [70]. W pozostałych badaniach terapia podtrzymująca obejmowała od 18 miesięcy do 3 lat [67], [68], [69].

We wszystkich badaniach (jeśli nie zaznaczono inaczej), przed rozpoczęciem leczenia BCG pacjenci poddani zostali zabiegowi TURBT. Zidentyfikowane badania dotyczyły leczenia pacjentów wysokiego i pośredniego ryzyka z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Analiza metodyki zidentyfikowanych badań wykazała dużą heterogeniczność dotyczącą m. in. schematu podań, charakterystyki pacjentów, okresu leczenia i obserwacji, postępowania z pacjentami w momencie nawrotu choroby, liczebności grup, definicji punktów końcowych oraz stadium zaawansowania/złośliwości choroby determinującej przydział do grup ryzyka, co uniemożliwiło przeprowadzenie meta-analizy wyników odszukanych badań w zakresie skuteczności, udało się jednak dokonać meta-analizy w zakresie porównania profilu bezpieczeństwa analizowanych schematów terapeutycznych [67], [68], [69], [70].

W poniższych tabelach przedstawiono metodykę zidentyfikowanych badań.

Badanie o akronimie CUETO 98013 [67]

5.4. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs leczenie indukcyjne BCG



Tabela 93. Opis metodyki badania o akronimie CUETO 98013 [67].

Opis metodyki badania o akronimie CUETO 98013 [67]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka nawrotu (stopień TaG3/T1G3 oraz rak <i>in situ</i>).
Ocena stopnia złośliwości guza	Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 1973.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG co 3 miesiące przez 3 lata); N=202.
Grupa kontrolna	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=195.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 6 tygodni grupa kontrolna, 3 lata grupa badana; okres obserwacji: minimum 5 lat, mediana okresu obserwacji ogółem wynosiła 6,4 lata (77 miesięcy), dla pacjentów bez progresji choroby wynosiła 102 miesiące w grupie badanej i 103 w grupie kontrolnej.
Szczep/dawka BCG	Connaught – 81 mg (660-1920 x 10 ⁶ CFU).
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free interwał</i>; DFS)-główny punkt końcowy	Czas od randomizacji do pierwszego nawrotu choroby.
Nawrót	Wystąpienie objawów miejscowych lub ogólnoustrojowych z naciekaniem lub bez naciekania mięśniówki, potwierdzany badaniem histopatologicznym wycinków.
Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>; TTP)	Brak definicji.
Progresja	Nawrót choroby z naciekaniem mięśniówki pęcherza moczowego i/lub przerzuty odległe.
Przeżycie całkowite	Brak definicji.
Przeżycie specyficzne dla choroby*	Brak definicji.
Profil bezpieczeństwa	Oceniany zgodnie z ang. <i>Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute</i> .
Metodyka oceny punktów końcowych	
Zakończenie terapii zgodne z protokołem następowało w przypadku: pierwszego nawrotu Ta/T1 po randomizacji, progresji do inwazyjnego raka pęcherza moczowego, wystąpienia raka <i>in situ</i> , raka górnych dróg moczowych lub części sterczowej cewki moczowej lub przerzutów odległych. W powyższych przypadkach dalsze leczenie zależało od decyzji lokalnego badacza.	
W analizie przeżycia wolnego od choroby i progresji brano pod uwagę pacjentów, którzy zmarli z innych przyczyn przed wystąpieniem punktu końcowego (metoda wydarzeń konkurujących-ang. <i>competing risks</i>). Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, ocenę bezpieczeństwa u wszystkich chorych, którzy przejęli przynajmniej jedną dawkę BCG.	

*zgodnie z przyjętą terminologią jest to przeżycie do zgonu wywołanego badaną chorobą (ang. *disease specific survival, DSS*). CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

Badanie Hinotsu i wsp. 2011 [68]

Tabela 94. Opis metodyki badania Hinotsu i wsp. 2011 [68].

Opis metodyki badania Hinotsu i wsp. 2011 [68]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (nawracający lub wielogniskowy Ta lub T1).
Ocena stopnia złośliwości guza	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6., 12. i 18. miesiącu); N=42.
Grupa kontrolna	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=42. <u>Nie uwzględniono pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej epirubicynę, ze względu na fakt, że nie stanowiła ona komparatora w niniejszej analizie.</u>
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: grupa badana-18 miesięcy; grupa kontrolna-6 tygodni; okres obserwacji: 24 miesiące.
Szczep/dawka BCG	Connaught – 81 mg.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od nawrotu - główny punkt końcowy	Brak definicji.
Progresja	Progresja stopnia zaawansowania choroby (np. progresja do stopnia ≥ 2 , obecność przerzutów odległych, wystąpienie raka górnych dróg moczowych lub cewki moczowej) lub nasilenie stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego.
Nawrót	Progresję i nawrót potwierdzano badaniem histopatologicznym wycinków.
Profil bezpieczeństwa	Oceniany zgodnie z ang. <i>NCINational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, Version-2.0</i> .
Metodyka oceny punktów końcowych	
Z uwagi na fakt, że w grupie epirubicyny raportowano więcej przypadków nawrotu, niż pierwotnie zakładano, badanie zakończono po 4 latach od daty zarejestrowania pierwszego pacjenta, pomimo iż pierwotnie planowany okres wynosił 4,5 roku.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocenę skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej wszystkich pacjentów z wykluczeniem jednego, który wycofał zgodę na udział w leczeniu z grupy badanej. Przeprowadzono też analizę skuteczności w populacji zgodnej z protokołem leczenia – PPS (w grupie badanej obejmowała ona pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku w ramach terapii podtrzymującej). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.	

5.4. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs leczenie indukcyjne BCG



Tabela 95. Opis metodyki badania Hudson i wsp. 1987 [69].

Opis metodyki badania Hudson i wsp. 1987 [69]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (nawracający Ta-T1/G1-3 lub rak <i>in situ</i>). Nie zdefiniowano, czy chorzy zostali wcześniej poddani zabiegowi TURBT.
Ocena stopnia złośliwości	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG podawane raz na 3 miesiące przez 2 lata); N=40.
Grupa kontrolna	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=40.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: grupa badana-2 lata; grupa kontrolna-6 tygodni; średni okres obserwacji ogółem: 16,1±1,4 miesiąca; w grupie badanej 14,1±1,9 miesiąca, w grupie kontrolnej 17,2±2,0 miesiąca.
Szczep BCG	Pasteur – 120 mg.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od choroby	Brak definicji.
Nawrót	Nawrót potwierdzano wynikiem cystoskopii, cytologii moczu i biopsji.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Po 6-ciu tygodniach od zakończenia terapii indukcyjnej u pacjentów przeprowadzono cystoskopię, biopsję pęcherza i badanie cytologiczne moczu. Pacjenci, u których nastąpił nawrót lub rozpoznano istniejącą chorobę zostali wykluczeni z dalszej części badania (N=32 chorych).	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji PPS obejmującej chorych leczonych zgodnie z protokołem badania (N=21 w grupie badanej i N=21 w grupie kontrolnej).	

Badanie Gruenwald i wsp. 1997 [70]

Tabela 96. Opis metodyki badania Gruenwald i wsp. 1997 [70].

Opis metodyki badania Gruenwald i wsp. 1997 [70]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka nawrotu (stopień T1G1-G3/jakiegokolwiek TG3 oraz rak <i>in situ</i>).
Ocena stopnia złośliwości	Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (6 kolejnych tygodni leczenia BCG); N=33.
Grupa kontrolna	Terapia indukcyjna (BCG podawane przez 6 tygodni); N=42.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: 12 tygodni grupa badana, 6 tygodni grupa kontrolna; okres obserwacji: 6,1-43 miesięcy; średnio 28±1,5 miesięcy; mediana 29,2 miesiąca.
Szczep/dawka BCG	Pasteur – 120 mg.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od nawrotu	Brak definicji.
Niepowodzenie leczenia	Pozytywny wynik badania cytologicznego lub utrzymujący się/nawracający rak rozpoznany podczas cystoskopii.
Nawrót	Nawrót i progresję potwierdzano badaniem histopatologicznym wycinków.
Progresja choroby	Brak definicji.
Profil bezpieczeństwa	Brak definicji.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Badanie zakończono przedwcześnie z powodu wystąpienia braku szczepionki BCG.	
Analizę przeżyć przeprowadzono z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji zgodnej z protokołem leczenia – PPS, z której wykluczono pacjentów, u których przerwano terapię na wstępnym etapie (5 pacjentów-6,7%) – 2 chorych z grupy kontrolnej i 3 z grupy	

Opis metodyki badania Gruenwald i wsp. 1997 [70]

badanej.

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) STOSOWANYCH W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII INDUKCYJNEJ + PODTRZYMUJĄCEJ BCG VS LECZENIE INDUKCYJNE BCG

Badanie o akronimie CUETO 98013 [67]

Tabela 97. Skuteczność kliniczna indukcji i 3-letniej terapii podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [67].

Punkt końcowy	Grupa badana (terapia podtrzymująca)* N=202	Grupa kontrolna (terapia indukcyjna)** N=195	Wartość różnicy pomiędzy grupami###	Wartość p##	
HR [95% CI]					
Przeżycie wolne od choroby (DFS)	bd	bd	0,83 [0,61; 1,13]	0,2	
Czas do progresji (TTP) po 5 latach od randomizacji	bd	bd	0,79 [0,50; 1,26]	0,3	
Przeżycie specyficzne dla choroby	bd	bd	1,22 [0,71; 2,10]	0,5	
Przeżycie całkowite	bd	bd	1,16 [0,85; 1,60]	0,4	
Mediana czasu do nawrotu	nie osiągnięta	nie osiągnięta	-	-	
%					
Wskaźnik nawrotu choroby po 5 latach od randomizacji	33,5%	38,5%	NA	NA	
Wskaźnik progresji po 5 latach od randomizacji	16%	19,5%	NA	NA	
Punkt końcowy; n/N (%)			RR [95% CI]#	Wartość p#	
Nawrót choroby	68/202 (33,7%)#	80/195 (41,0%)#	0,82 [0,63; 1,06]	>0,05	
Progresja do stadium $\geq 2^{\wedge}$	23/202 (11,4%)#	36/195 (18,5%)#	0,62 [0,38; 0,99]	<0,05 NNT=15 [8; 1460]	
Przerzuty odległe	10 [^] /202 (5,0%)#	4/195 (2,1%)#	2,41 [0,82; 7,19]	>0,05	
Progresja do stadium ≥ 2 lub przerzuty odległe	33/202 (16,3%)#	40/195 (21,0%)#	0,80 [0,53; 1,20]	>0,05	
Przeżycie	119/202 (58,9%)#	124/195 (63,6%)#	0,93 [0,79; 1,08]	>0,05	
Zgon	83/202 (41,1%)#	71/195 (36,4%)#	1,13 [0,88; 1,45]	>0,05	
Zgon z przyczyn	rak pęcherza moczowego	30/202 (14,9%)#	24/195 (12,3%)#	1,21 [0,74; 1,98]	>0,05
	sercowo-naczyniowych	7/202 (3,5%)#	5/195 (2,6%)#	1,35 [0,46; 3,98]	>0,05
	inny nowotwór	24/202 (11,9%)#	21/195 (10,8%)#	1,10 [0,64; 1,90]	>0,05
	innych	21/202 (10,4%)#	21/195 (10,8%)#	0,97 [0,55; 1,70]	>0,05

*terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG co 3 miesiące przez 3 lata); okres obserwacji - mediana 6,4 roku (77 miesięcy). ** terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni). [^]pacjenci bez przerzutów odległych. [^]u jednego pacjenta wystąpiła również lokalna progresja do $\geq T2$. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ##wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń (ze względu na brak podania liczebności ogólnej pacjentów w grupach w momencie analizy punktu końcowego). bd-brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim ryzyku nawrotu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od choroby oraz czasu do progresji pomiędzy 6-tygodniową terapią indukcyjną a 3-letnią terapią podtrzymującą BCG [67]. Obliczenia przeprowadzone przez Autorów analizy klinicznej wskazują, że indukcja i 3-letnia terapia podtrzymująca BCG istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszała jedynie ryzyko progresji raka do stadium ≥ 2 , w porównaniu z samym leczeniem indukcyjnym [67]. Parametr NNT wyniósł 15, co oznacza że zastosowanie 3-letniej terapii podtrzymującej BCG u 15 chorych zamiast terapii indukcyjnej BCG pozwoli uniknąć progresji raka do stadium ≥ 2 u jednego z nich w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 6,4 roku (77 miesięcy) [67].

Analiza wieloczynnikowa uwzględniająca m. in. wiek pacjentów, płeć, rodzaj raka i jego rozmiar oraz obecność raka *in situ* nie wykazały żadnych różnic w skuteczności pomiędzy grupą badaną i kontrolną w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od choroby i czasu do progresji [67].

Badanie Hinotsu i wsp. 2011 [68]

W grupie badanej wszystkie 3 cykle podań w 3., 6., 12. i 18. miesiącu ukończyło odpowiednio: 88,9%, 63,9%, 52,8% i 41,7% z 36 pacjentów, natomiast co najmniej jeden z planowanych cykli w 3., 6., 12. i 18. miesiącu odpowiednio 100%, 97,2%, 83,3% oraz 69,4% z 36 pacjentów [68].

Tabela 98. Skuteczność kliniczna indukcji i 18-miesięcznej terapii podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [68].

Punkt końcowy		Grupa badana (terapia podtrzymująca)* N=41	Grupa kontrolna (terapia indukcyjna)** N=42	Wartość różnicy pomiędzy grupami ^{##}	Wartość p ^{##}
HR [95% CI]					
Przeżycie wolne od nawrotu		bd	bd	0,326 [0,117; 0,905]	0,019
Przeżycie wolne od nawrotu (populacja PPS)		bd N=36	bd N=42	bd	0,0007
Punkt końcowy; n/N (%)				RR/Peto OR [95% CI][#]	Wartość p^{##}
Nawrót		5/41 (12,2%)	14/42 (33,3%)	0,37 [0,15; 0,88]	<0,05[#] NNT=5 [3; 33]
Progresja		0/41 (0%)	3/42 (7,1%)	Peto OR 0,13 [0,01; 1,31]	0,241 >0,05 [#]
Rodzaj progresji	progresja stopnia zaawansowania ≥ 2	0/41 (0%)	0/42 (0%)	-	-
	progresja pozapęcherzowa [^]	0/41 (0%)	2 ^{^^} /42 (4,8%) [#]	Peto OR 0,14 [0,01; 2,20]	>0,05 [#]
	zwiększenie stopnia anaplazji (złośliwości) guza	0/41 (0%)	2 ^{^^} /42 (4,8%) [#]	Peto OR 0,14 [0,01; 2,20]	>0,05 [#]

*terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6., 12. i 18. miesiącu); okres obserwacji – 24 miesiące. [^]przerzuty odległe lub rak górnych dróg moczowych/cewki moczowej, ^{^^}jeden z pacjentów zaliczony do obydwu grup. PPS-ang. *per protocol set* – populacja zgodna z protokołem leczenia. [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##}wartości podane w publikacji referencyjnej. bd-brak danych.

Wyniki badania wskazują, że indukcja i 18-miesięczna terapia podtrzymująca BCG prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu w porównaniu z leczeniem indukcyjnym BCG, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka. Parametr NNT wyniósł 5, co oznacza że zastosowanie 18-miesięcznej terapii podtrzymującej BCG u 5 chorych zamiast terapii indukcyjnej BCG pozwoli uniknąć nawrotu choroby u jednego z nich w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [68].

Badanie Hudson i wsp. 1987 [69]

Tabela 99. Skuteczność kliniczna indukcji i 2-letniej terapii podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [69]^.

Punkt końcowy	Grupa badana (terapia podtrzymująca)* N=21	Grupa kontrolna (terapia indukcyjna)** N=21	Wartość różnicy pomiędzy grupami WMD/RR [95% CI]^#	Wartość p ^{##}
Średni czas do nawrotu±SD [miesiące]	14,6±1,8	12,3±3,8	WMD = 2,3 [0,50; 4,10]	>0,05
Nawrót; n (%)	5 (24%)^	6 (29%)	0,83 [0,31; 2,23]	>0,05
Brak nawrotu; n (%)	14 (67%)	15 (71%)	0,93 [0,60; 1,43]	>0,05
Nawrót - subpopulacja z rakiem <i>in situ</i> ; n (%)	4 (57%) N=7	2 (50%) N=4	1,14 [0,39; 4,21]	>0,05 [#]

* (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG podawane raz na 3 miesiące przez 2 lata); ** terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni). Okres obserwacji - w grupie badanej 14,1±1,9 miesiąca, w grupie kontrolnej 17,2±2,0 miesiąca. ^dodatkowo u 2 (10%) chorych wynik badania cytologicznego moczu był pozytywny, bez wykazania nawrotu choroby. #wartości obliczone na podstawie danych z badania. ##wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki badania nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem terapii indukcyjnej BCG i 2-letniej terapii podtrzymującej będącej kontynuacją indukcji BCG w zakresie ryzyka nawrotu oraz porównania średniego czasu do nawrotu.

Badanie Gruenwald i wsp. 1997 [70]

Tabela 100. Skuteczność kliniczna indukcji i 6-tygodniowej terapii podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [70].

Punkt końcowy	Grupa badana (terapia podtrzymująca) ^a * N=30	Grupa kontrolna (terapia indukcyjna)** N=40	Wartość różnicy pomiędzy grupami [#]	Wartość p [#]	
Przeżycie wolne od nawrotu średnia±SD; miesiące	12,9±3,5	12,3±3,8	WMD = 0,6 [-1,14; 2,34]	>0,05	
Punkt końcowy; n (%)			RR [95% CI]	Wartość p[#]	
Brak nawrotu	21/30 (70%)	22/40 (55%)	1,27 [0,87; 1,86]	>0,05 [#]	
Nawrót	ogółem	9/30 (30%)	18/40 (45%)	0,67 [0,34; 1,23]	>0,05 [#]
	po 6 miesiącach	0/30 (0%)	0/40 (0%)	-	-
	6-12 miesięcy	4/30 (45%)	8/40 (44%)	0,67 [0,23; 1,87]	>0,05 [#]
	12-24 miesiące	5/30 (55%)	10/40 (56%)	0,67 [0,26; 1,65]	>0,05 [#]
Zgon z powodu przerzutowego raka pęcherza moczowego	1/30 (3,3%) [#]	2/40 (5%) [#]	0,67 [0,09; 4,87]	>0,05 [#]	
Wyniki badań histopatologicznych usuniętych nawrotowych zmian nowotworowych					
Progresja (wyższe stadium zmian)	3/30 (10%) [#]	2/40 (5%) [#]	2,00 [0,42; 9,57]	>0,05 [#]	
Regresja (niższe stadium zmian)	3/30 (10%) [#]	8/40 (20%) [#]	0,50 [0,15; 1,57]	>0,05 [#]	
Brak zmian stadium choroby	3/30 (10%) [#]	8/40 (20%) [#]	0,50 [0,15; 1,57]	>0,05 [#]	

* terapia indukcyjna (BCG podawane przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (6 kolejnych tygodni leczenia BCG). ** terapia indukcyjna (BCG podawane przez 6 tygodni). Okres obserwacji – mediana 29,2 miesiąca. [#]wartości obliczone na podstawie danych z badania. ^{##}wartości podane w publikacji referencyjnej.

Autorzy analizy klinicznej nie wykazali istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy 12 i 6-tygodniowym leczeniem BCG w zakresie żadnego z analizowanych punktów końcowych (nawrót, zgon, progresja) [69]. Wieloczynnikowa analiza regresji według modelu proporcjonalnego hazardu Coxa wykazała, że ryzyko wystąpienia nawrotu w analizowanym okresie obserwacji było 2,17 razy wyższe w grupie otrzymującej leczenie indukcyjne względem 12-tygodniowej terapii BCG, wynik ten nie był jednak istotny statystycznie ($OR = 2,17$; $p = 0,08$) [69].

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII INDUKCYJNEJ + PODTRZYMUJĄCEJ BCG VS LECZENIE INDUKCYJNE BCG

W celu porównania profilu bezpieczeństwa terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego przeprowadzono meta-analizę wyników badań [67], [68], [69], [70]. We wszystkich badaniach leczenie indukcyjne trwało 6 tygodni, leczenie podtrzymujące od 6 do tygodni do 3 lat, a średni okres obserwacji od 16 miesięcy do mediany wynoszącej 6,4 lat. W badaniach stosowano dwa szczepy BCG: Connaught i Pasteur.

Tabela 101. Profil bezpieczeństwa terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [67], [68], [69], [70].

Punkt końcowy	Referencja	Okres leczenia podtrzymującego# / obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (BCG – leczenie podtrzymujące) n/N (%)	Grupa kontrolna (leczenie indukcyjne#) n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych	[67]	3 lata /mediana 77 miesięcy	Connaught (81 mg)	20/200 (10%) ^c	5/191 (2,6%)	3,82 [1,46; 9,97]	<0,05	13 [7; 36]
	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	2/42 (4,8%)*	0/42 (0,0%)*	Peto OR 7,57 [0,47; 123,11]	>0,05	-
	Meta-analiza	wartość p przy teście <i>Cochran Q</i> > 0,1				3,64 [1,67; 7,92]	<0,05	14 [8; 33]
Działania/zdarzenia niepożądane ogółem	[70]	12 tygodni /mediana 29,2 miesiąca	Pasteur (120 mg)	13/30 (43%)	12/40 (30%)	1,44 [0,77; 2,70]	>0,05	-
Gorączka	[67]	3 lata /mediana 77 miesięcy	Connaught (81 mg)	82*/200 (41%)	52*/191 (27%)	1,51 [1,14; 2,01]	<0,05	7 [4; 22]
	[68] ^a	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	18/42 (42,9%)	11/42 (26,2%)	1,64 [0,90; 3,05]	>0,05	-
	[70] ^b	12 tygodni /mediana 29,2 miesiąca	Pasteur (120 mg)	9/30 (30%) ^c	9/40 (22,5%) ^c	1,33 [0,61; 2,89]	>0,05	-
	Meta-analiza	wartość p przy teście <i>Cochran Q</i> > 0,1				1,51 [1,18; 1,93]	<0,05	30 [10; 32]
Gorączka, dreszcze, objawy grypopodobne	[69]	2 lata/średnia 16,1 miesiący	Pasteur (120 mg)	7*/21 (33%)	6*/21 (29%)	1,17 [0,48; 2,86]	>0,05	-
Złe samopoczucie	[67]	3 lata /mediana 77 miesięcy	Connaught (81 mg)	17*/200 (8,5%)	11*/191 (5,8%)	1,48 [0,72; 3,03]	>0,05	-
	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	21/42 (50,0%)	18/42 (42,9%)	1,17 [0,74; 1,87]	>0,05	-
	Meta-analiza	wartość p przy teście <i>Cochran Q</i> > 0,1				1,29 [0,86; 1,93]	>0,05	-
Jadłowstręt	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	13/42 (31,0%)	4/42 (9,5%)	3,25 [1,15; 9,16]	<0,05	4 [2; 22]
Ból stawów	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	7/42 (16,7%)	4/42 (9,5%)	1,75 [0,55; 5,54]	>0,05	-
Ból stawów o stopniu nasilenia ≥3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	bd	2*/42 (4,8%)	-	-	-
Ból głowy	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught	5/42 (11,9%)	3/42 (7,1%)	1,67	>0,05	-

5.4. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs leczenie indukcyjne BCG



Punkt końcowy	Referencja	Okres leczenia podtrzymującego#/obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (BCG – leczenie podtrzymujące) n/N (%)	Grupa kontrolna (leczenie indukcyjne#) n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]
			(81 mg)			[0,43; 6,53]		
Kaszel i zapalenie stawów	[70]	12 tygodni /mediana 29,2 miesiąca	Pasteur (120 mg)	1/30 (3,3%)	0/40 (0%)*	Peto OR 4,11 [0,16; 104,71]	>0,05	-
Nadciśnienie tętnicze	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	1/42 (2,4%)	0/42 (0%)*	Peto OR 3,07 [0,12; 77,60]	>0,05	-
Nadciśnienie tętnicze o stopniu nasilenia ≥3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	1*/42 (2,4%)	bd	-	-	-
Bezobjawowy ziarniniak płuc	[69]	2 lata/średnia 16,1 miesiący	Pasteur (120 mg)	0/21 (0%)*	1/21 (5%)*	0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Bolesne oddawanie moczu	[67]	3 lata /mediana 77 miesiący	Connaught (81 mg)	139*/200 (69,5%)	108*/191 (57%)	1,23 [1,06; 1,44]	<0,05	7 [4; 29]
	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	39/42 (92,9%)	29/42 (69,0%)	1,34 [1,10; 1,74]	<0,05	4 [2; 13]
	[69]**	2 lata/średnia 16,1 miesiący	Pasteur (120 mg)	17*/21 (81%)	14*/21 (67%)	1,21 [0,83; 1,85]	>0,05	-
	Meta-analiza	wartość p przy teście Cochran Q > 0,1					1,25 [1,11; 1,41]	<0,05
Bolesne oddawanie moczu o stopniu nasilenia ≥3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	4*/42 (9,5%)	1*/42 (2,4%)	4,00 [0,46; 34,21]	>0,05	-
Częstomocz	[67]	3 lata /mediana 77 miesiący	Connaught (81 mg)	142*/200 (71%)	111*/191 (58%)	1,22 [1,05; 1,42]	<0,05	7 [4; 29]
	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	39/42 (92,9%)	30/42 (71,4%)	1,30 [1,07; 1,66]	<0,05	4 [2; 18]
	Meta-analiza	wartość p przy teście Cochran Q > 0,1					1,24 [1,09; 1,40]	<0,05
Częstomocz o stopniu nasilenia ≥3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	17*/42 (40,5%)	8*/42 (19,0%)	2,13 [1,03; 4,38]	<0,05	4 [2; 55]
Krwimocz	[67]	3 lata /mediana 77 miesiący	Connaught (81 mg)	104*/200 (52%)	65*/191 (33,5%)	1,53 [1,20; 1,94]	<0,05	5 [3; 12]
Silny krwimocz (makrohematuria)	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	39/42 (92,9%)	30/42 (71,4%)	1,30 [1,05; 1,60]	<0,05	4 [2; 18]

Punkt końcowy	Referencja	Okres leczenia podtrzymującego#/obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (BCG – leczenie podtrzymujące) n/N (%)	Grupa kontrolna (leczenie indukcyjne#) n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]
	[69]**	2 lata/średnia 16,1 miesięcy	Pasteur (120 mg)	1*/21 (5%)	1*/21 (5%)	1,00 [0,11; 9,22]	>0,05	-
Silny krwimocz (makrohematuria) o stopniu nasilenia ≥3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	8*/42 (19,0%)	5*/42 (11,9%)	1,60 [0,57; 4,49]	>0,05	-
Krwimocz (mikrohematuria)	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	31/42 (73,8%)	25/42 (59,5%)	1,24 [0,91; 1,69]	>0,05	-
Krwimocz po kontrolnej cystoskopii i biopsji pęcherza	[69]**	2 lata/średnia 16,1 miesięcy	Pasteur (120 mg)	8/21 (38%)	3/21 (14%)	2,67 [0,90; 8,45]	>0,05	-
Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	[70]	12 tygodni /mediana 29,2 miesiąca	Pasteur (120 mg)	4/30 (13,3%)	3/40 (7,5%)	1,78 [0,43; 7,36]	>0,05	-
Podrażnienie pęcherza moczowego (dysuria lub częstomocz)	[70]	12 tygodni /mediana 29,2 miesiąca	Pasteur (120 mg)	12/30 (40%)	12/40 (30%)	1,33 [0,70; 2,54]	>0,05	-
Zaleganie moczu	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	8/42 (19,0%)	2/42 (4,8%)	4,00 [0,90; 17,74]	>0,05	-
Ból pęcherza	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	3/42 (7,1%)	0/42 (0%)*	Peto OR 7,53 [0,38; 150,48]	>0,05	-
Ból pęcherza o stopniu nasilenia ≥3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	1*/42 (2,4%)	bd	-	-	-
Tamponada pęcherza##	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	1/42 (2,4%)	0/42 (0%)*	Peto OR 3,07 [0,12; 77,60]	>0,05	-
Tamponada pęcherza o stopniu nasilenia ≥3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	1*/42 (2,4%)	bd	-	-	-
Trudności w oddawaniu moczu	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	21/42 (50,0%)	12/42 (28,6%)	1,75 [0,99; 3,08]	>0,05	-
Trudności w oddawaniu moczu o stopniu nasilenia ≥3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	2*/42 (4,8%)	bd	-	-	-
Wzrost liczby erytrocytów w moczu	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	29/42 (69,0%)	24/42 (57,1%)	1,21 [0,87; 1,68]	>0,05	-

Punkt końcowy	Referencja	Okres leczenia podtrzymującego#/obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (BCG – leczenie podtrzymujące) n/N (%)	Grupa kontrolna (leczenie indukcyjne#) n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]
Wzrost liczby leukocytów w moczu	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	36/42 (85,7%)	31/42 (73,8%)	1,16 [0,93; 1,44]	>0,05	-
Leukocytoza	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	6/42 (14,3%)	3/42 (7,1%)	2,00 [0,54; 7,47]	>0,05	-
Białkomocz	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	20/42 (47,6%)	10/42 (23,8%)	2,00 [1,07; 3,74]	<0,05	4 [2; 30]
Ból podbrzusza	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	4/42 (9,5%)	2/42 (4,8%)	2,00 [0,39; 10,34]	>0,05	-
Ból podbrzusza o stopniu nasilenia ≥ 3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	bd	1*/42 (2,4%)	-	-	-
Zapalenie najądrza	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	1/42 (2,4%)	0/42 (0%)*	Peto OR 3,07 [0,12; 77,60]	>0,05	-
Zapalenie najądrza o stopniu nasilenia ≥ 3	[68]	18 miesięcy /24 miesiące	Connaught (81 mg)	1*/42 (2,4%)	bd	-	-	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych podanych w referencji. #okres leczenia indukcyjnego we wszystkich badaniach wynosił 6 tygodni. a) gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$. b) łagodna gorączka. c) Spośród 20 pacjentów, którzy zrezygnowali z leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych, 13 (6,5%) zrezygnowało w czasie terapii podtrzymującej BCG: 5 (2,5%) w czasie pierwszego roku, 7 (3,5%) w czasie drugiego roku a 1 (0,5%) w czasie trzeciego roku terapii podtrzymującej BCG.## akumulacja skrzepów w pęcherzu moczowym powodująca niemożność oddawania moczu z powodu zatkania cewki moczowej.** z objawami podrażnienia pęcherza moczowego. ***z fragmentami tkanek.

Dodatkowo, w badaniu [69], podczas terapii podtrzymującej, u 9 z 21 pacjentów (43%) wystąpił częstomocz i bolesne oddawanie moczu po każdym podaniu raz na 3 miesiące, podczas gdy tylko u 2 chorych (10%) obserwowano pojawienie się gorączki, dreszczy i objawów grypopodobnych. U 2 chorych (10%) wystąpiło zapalenie jądra i najądrzy, u 38% krwiomocz po cystoskopii i biopsji pęcherza [69].

W badaniu o akronimie CUETO 98013 podczas terapii indukcyjnej BCG leczenie z powodu działań/zdarzeń niepożądanych przerwało odpowiednio 7 pacjentów z grupy badanej i 5 (2,6%) z grupy kontrolnej. Podczas leczenia podtrzymującego następujący odsetek pacjentów przerwał leczenie z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa BCG: 0,5% w 3 miesiącu, 1,5% w 6 miesiącu, 0,5% w w 9 miesiącu, 1% w 15 miesiącu, 1,5% w 18 miesiącu oraz 0,5% w 21., 24. i 33. miesiącu [67].

Wyniki przeprowadzonych meta-analiz wskazują, że zastosowanie leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenia ryzyka:

- rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych,
- gorączki,
- bolesnego oddawania moczu,
- częstomoczu [67], [68], [69], [70].

Obliczone parametry NNH wskazują, że zastosowanie leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG u:

- 14 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje przerwanie leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych u jednego z nich w okresie obserwacji którego mediana wynosiła do 77 miesięcy,
- 30 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje wystąpienie gorączki u jednego z nich w okresie obserwacji którego mediana wynosiła do 77 miesięcy,
- 60 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje wystąpienie bolesnego oddawania moczu u jednego z nich w okresie obserwacji którego mediana wynosiła do 77 miesięcy,
- 7 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje wystąpienie częstomoczu u jednego z nich w okresie obserwacji którego mediana wynosiła do 77 miesięcy [67], [68], [69], [70].

Dodatkowo, wyniki pojedynczych badań wykazały, że w wyniku zastosowania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG następowało istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie ryzyka jądłowstrętu, częstomoczu o stopniu nasilenia ≥ 3 , krwiomoczu (w tym silnego) i białkomoczu [67], [68].

Obliczone parametry NNH wskazują, że zastosowanie leczenia podtrzymującego BCG u:

- 4 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje wystąpienie jądłowstrętu u jednego z nich w 24-miesięcznym okresie obserwacji,
- 4 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje wystąpienie częstomoczu o stopniu nasilenia ≥ 3 stopnia u jednego z nich w 24-miesięcznym okresie obserwacji,
- 5 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje wystąpienie krwiomoczu u jednego z nich w w okresie obserwacji którego mediana wynosiła do 77 miesięcy,
- 4 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje wystąpienie silnego krwiomoczu u jednego z nich w 24-miesięcznym okresie obserwacji,
- 4 chorych zamiast leczenia indukcyjnego BCG, spowoduje wystąpienie białkomoczu u jednego z nich w 24-miesięcznym okresie obserwacji [67], [68].

5.4. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs leczenie indukcyjne BCG



5.4.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE TERAPII INDUKCYJNEJ + PODTRZYMUJĄCEJ BCG VS LECZENIE INDUKCYJNE BCG

Do porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG włączono 4 badania RCT, których metodologię przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 102. Charakterystyka metodologii badań porównujących terapię indukcyjną + podtrzymującą BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG.

Badanie/ szczep/ dawka BCG	Populacja	Schemat terapii	Okres leczenia w grupie badanej	Okres obserwacji	Punkty końcowe
CUETO 98013 [67]/ Connaught/81 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka nawrotu (stopnień TaG3/T1G3 oraz rak <i>in situ</i>)	Grupa badana: terapia indukcyjna + 3-letnia terapia podtrzymująca	3 lata	minimum 5 lat, mediana okresu obserwacji ogółem wynosiła 6,4 lata (77 miesięcy), dla pacjentów bez progresji choroby wynosiła 102 miesiące w grupie badanej i 103 w grupie kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od choroby, • czas do progresji, • przeżycie całkowite, • przeżycie specyficzne dla choroby, • 5-letni wskaźnik progresji i nawrotu, <ul style="list-style-type: none"> • nawrót, • zgon, • progresja, • przeżycie
		Grupa kontrolna: terapia indukcyjna			
Hinotsu i wsp. 2011 [68]/ Connaught/81 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (nawracający lub wieloogniskowy Ta lub T1)	Grupa badana: terapia indukcyjna + 18-miesięczna terapia podtrzymująca	18 miesięcy	24 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • nawrót, • progresja
		Grupa kontrolna: terapia indukcyjna			
Hudson i wsp. 1987 [69]/ Pasteur/120 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka (nawracający Ta-T1/G1-3 lub rak <i>in situ</i>)	Grupa badana: terapia indukcyjna + 2-letnia terapia podtrzymująca	2 lata	średni okres obserwacji: 16,1±1,4 miesiąca	<ul style="list-style-type: none"> • średni czas do nawrotu, • nawrót
		Grupa kontrolna: terapia indukcyjna			
Gruenwald i wsp. 1997 [70]/ Pasteur/120 mg	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka nawrotu (stopnień T1G1-G3/jakikolwiek TG3 oraz rak <i>in situ</i>)	Grupa badana: terapia indukcyjna + 6-tygodniowa terapia podtrzymująca	12 tygodni	okres obserwacji: 6,1-43 miesięcy; średnio 28±1,5 miesięcy; mediana 29,2 miesiąca	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od nawrotu, • nawrót, • progresja, • zgon
Grupa kontrolna: terapia indukcyjna					

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze wyniki badań włączonych do porównania terapii

indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG, dotyczące skuteczności klinicznej.

Tabela 103. Skuteczność kliniczna terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [67], [68], [69], [70].

Punkt końcowy	Referencja	Grupa badana (terapia podtrzymująca)*	Grupa kontrolna (terapia indukcyjna)**	Wartość różnicy pomiędzy grupami ^{##}	Wartość p ^{##}
HR [95% CI]					
Przeżycie wolne od choroby (DFS)	[67]	bd N=202	bd N=195	0,83 [0,61; 1,13]	0,2
Przeżycie wolne od nawrotu	[68]	bd N=41	bd N=42	0,326 [0,117; 0,905]	0,019
Przeżycie wolne od nawrotu	[70]	bd N=30	bd N=40	bd	>0,05
Czas do progresji (TTP) po 5 latach od randomizacji	[67]	bd N=202	bd N=195	0,79 [0,50; 1,26]	0,3
Przeżycie specyficzne dla choroby	[67]	bd N=202	bd N=195	1,22 [0,71; 2,10]	0,5
Przeżycie całkowite	[67]	bd N=202	bd N=195	1,16 [0,85; 1,60]	0,4
Punkt końcowy; n/N (%)				RR [95% CI][#]	Wartość p[#]
Nawrót	[67]	68/202 (33,7%) [#]	80/195 (41,0%) [#]	0,82 [0,63; 1,06]	>0,05
	[68]	5/41 (12,2%)	14/42 (33,3%)	0,37 [0,15; 0,88]	<0,05[#] NNT=5 [3; 33]
	[69]	5/21 (24%)	6/21 (29%)	0,83 [0,31; 2,23]	>0,05
	[70]	9/30 (30%)	18/40 (45%)	0,67 [0,34; 1,23]	>0,05 [#]
Progresja do stadium $\geq 2^{\wedge}$	[67]	23/202 (11,4%) [#]	36/195 (18,5%) [#]	0,62 [0,38; 0,99]	<0,05 NNT=15 [8; 1460]
	[68]	0/41 (0%)	0/42 (0%)	-	-
Progresja do stadium ≥ 2 lub przerzuty odległe	[67]	33/202 (16,3%) [#]	40/195 (21,0%) [#]	0,80 [0,53; 1,20]	>0,05
Progresja ogółem	[68]	0/41 (0%)	3/42 (7,1%)	Peto OR 0,13 [0,01; 1,31]	0,241 >0,05 [#]
	[70]	3/30 (10%) [#]	2/40 (5%) [#]	2,00 [0,42; 9,57]	>0,05 [#]
Zgon z powodu przerzutowego raka pęcherza moczowego	[70]	1/30 (3,3%) [#]	2/40 (5%) [#]	0,67 [0,09; 4,87]	>0,05 [#]
	[67]	30/202 (14,9%) [#]	24/195 (12,3%) [#]	1,21 [0,74; 1,98]	>0,05
Zgon	[67]	83/202 (41,1%) [#]	71/195 (36,4%) [#]	1,13 [0,88; 1,45]	>0,05

Podsumowując, wykazano dużą heterogeniczność wyników zidentyfikowanych badań porównujących terapię indukcyjną + podtrzymującą BCG względem samego leczenia indukcyjnego [67], [68], [69], [70]. W jednym z 4 analizowanych badań wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka nawrotu i wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu wskutek zastosowania 18-miesięcznego leczenia podtrzymującego po indukcji względem samej 6-tygodniowej indukcji [68]. Wyniki

pozostałych badań wskazują na trend w kierunku redukcji ryzyka i progresji choroby wskutek zastosowania leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG względem samego leczenia indukcyjnego [67], [69], [70].

Przeprowadzona meta-analiza wyników w zakresie bezpieczeństwa wykazała, że zastosowanie leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenia ryzyka:

- rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych,
- gorączki,
- bolesnego oddawania moczu,
- częstomoczu [67], [68], [69], [70].

Dodatkowo, wyniki pojedynczych badań wykazały, że w wyniku zastosowania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG następowało istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie ryzyka jądłowstrętu, częstomoczu o stopniu nasilenia ≥ 3 , krwiomoczu (w tym silnego) i białkomoczu [67], [68].

5.5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE DŁUGOŚCI TRWANIA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ BCG - 3 LATA LECZENIA VS 1 ROK TERAPII

W niniejszej analizie klinicznej zdecydowano również o włączeniu badań w których oceniano by wpływ trwania terapii uzupełniającej BCG na jej efektywność kliniczną. Odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne w którym oceniano efektywność terapii uzupełniającej w zależności od czasu jej trwania – badanie o akronimie EORTC 30962 [71]-[73], w którym porównywano 3-letnie leczenie podtrzymujące z roczną terapią uzupełniającą, stosowane w leczeniu pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o pośrednim lub wysokim ryzyku. Metodykę badania przedstawiono poniżej.

Badanie o akronimie EORTC 30962 [71]-[73]

Tabela 104. Opis metodyki badania o akronimie EORTC 30962 [71]-[73].

Opis metodyki badania o akronimie EORTC 30962 [71]-[73]	
Populacja	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o pośrednim lub wysokim ryzyku.
Ocena stopnia złośliwości guza	Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 1973.
Grupa badana	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu); N=338. <u>W analizie skuteczności nie uwzględniono dodatkowych dwóch grup w których stosowano 1/3 dawki BCG, wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla tych grup przedstawiono w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (rozdział 6).</u>
Grupa kontrolna	Terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6. i 12. miesiącu); N=339.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: grupa badana – 3 lata; grupa kontrolna –1 rok; okres obserwacji: mediana 7,1 lat; maksymalnie 13,5 roku.
Szczep/dawka BCG	Tice - 5x10 ⁸ CFU.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Przeżycie wolne od choroby – główny punkt końcowy	Czas do pierwszego nawrotu, obejmujący również progresję do raka inwazyjnego, wystąpienie przerzutów odległych oraz zgon z powodu raka pęcherza moczowego. Nawrót potwierdzano badaniem histopatologicznym wycinków.
Przeżycie wolne od progresji	Progresja definiowana jako: rak inwazyjny, wystąpienie przerzutów odległych lub zgon z powodu raka pęcherza moczowego
Przeżycie całkowite	Brak definicji.
Profil bezpieczeństwa	Miejskowe zdarzenia niepożądane obejmowały: bakteryjne lub chemiczne zapalenie pęcherza moczowego, częstomocz, krwiomocz, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie najądrzy, niedrożność moczowodów i przykurcz pęcherza moczowego. Ogólnoustrojowe działania niepożądane obejmowały gorączkę (> 39°C); objawy grypopodobne, w tym ogólne złe samopoczucie i dreszcze; infekcję płuc wywołaną BCG; zaburzenia funkcji wątroby; i posocznicę indukowaną BCG. Wysypka skórna, bóle stawów i zapalenie stawów były klasyfikowane jako możliwe reakcje alergiczne.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Zakończenie terapii zgodne z protokołem następowało w przypadku: drugiego nawrotu Ta/T1, progresji do inwazyjnego raka pęcherza moczowego, wystąpienia raka <i>in situ</i> , raka górnych dróg moczowych lub części sterczowej cewki moczowej lub przerzutów odległych. W powyższych przypadkach dalsze leczenie zależało od decyzji lokalnego badacza.	
W analizie przeżycia wolnego od choroby i progresji brano pod uwagę pacjentów, którzy zmarli z innych przyczyn przed wystąpieniem punktu końcowego (metoda wydarzeń konkurujących-ang. <i>competing risks</i>). Analizę przeżycia całkowitego przeprowadzano z wykorzystaniem metody Kaplana-Meiera.	
Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci), ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.	

CFU-ang. *colony forming unit* (jednostka tworząca kolonię).

5.5. Analiza efektywności klinicznej bakterii BCG (Bacillus Calmette-Guérin), stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego na podstawie randomizowanych badań pierwotnych – porównanie długości trwania terapii podtrzymującej BCG - 3 lata leczenia vs 1 rok terapii



5.5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE DŁUGOŚCI TRWANIA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ BCG - 3 LATA LECZENIA VS 1 ROK TERAPII

Badanie o akronimie EORTC 30962 [71]-[73]

Tabela 105. Skuteczność kliniczna 3-letniej terapii podtrzymującej BCG vs roczna terapia podtrzymująca BCG; dane z referencji [71]^.

Punkt końcowy		Grupa badana (terapia podtrzymująca BCG przez 3 lata)* N=338	Grupa kontrolna (terapia podtrzymująca BCG przez 1 rok)** N=339	Wartość różnicy pomiędzy grupami ^{##}	Wartość p ^{##}
HR [95% CI]					
Przeżycie wolne od choroby	subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu	bd	bd	1,61 [1,13; 2,30]	0,0087
	subpopulacja o pośrednim ryzyku nawrotu	bd	bd	0,88 [0,64; 1,21]	>0,05
Punkt końcowy; n (%)				Wartość różnicy pomiędzy grupami RR [95% CI][#]	Wartość p[#]
Nawrót choroby	nie	207 (61,2%)	194 (57,2%)	1,07 [0,94; 1,21]	>0,05
	tak	131 (38,8%)	145 (42,8%)	0,91 [0,75; 1,09]	>0,05
5-letni wskaźnik przeżycia wolnego od choroby		64,2%	58,8%	NA	NA
Przeżycie wolne od choroby-subpopulacja o wysokim ryzyku nawrotu		49 (33,6%) [#] N=146	73 (50%) [#] N=146	0,67 [0,51; 0,88]	<0,05 NNT=7 [4; 20]
Przeżycie wolne od choroby-subpopulacja o pośrednim ryzyku nawrotu		81 (43,1%) [#] N=188	72 (37,7%) [#] N=191	1,14 [0,89; 1,46]	>0,05
Progresja do stadium ≥pT2	nie	316 (93,5%)	308 (90,9%)	1,03 [0,98; 1,08]	>0,05
	tak	22 (6,5%)	31 (9,1%)	0,71 [0,42; 1,20]	>0,05
Pojawienie się raka <i>in situ</i>	nie	322 (95,3%)	315 (92,9%)	1,03 [0,99; 1,07]	>0,05
	tak	16 (4,7%)	24 (7,1%)	0,67 [0,36; 1,22]	>0,05
Obecność przerzutów odległych	nie	320 (94,7%)	323 (95,3%)	0,99 [0,96; 1,03]	>0,05
	tak	18 (5,3%)	16 (4,7%)	1,13 [0,59; 2,15]	>0,05
Drugi pierwotny rak	nie	289 (85,5%)	308 (90,9%)	0,94 [0,89; 0,99]	<0,05 NNH=18 [9; 202]
	tak	49 (14,5%)	31 (9,1%)	1,59 [1,04; 2,42]	<0,05 NNH=18 [9; 202]
Przeżycie całkowite		241 (71,3%)	251 (74,0%)	0,96 (0,88; 1,06)	>0,05
Zgon z	ogółem	97 (28,7%)	88 (26,0%)	1,11 [0,86; 1,41]	>0,05

Punkt końcowy		Grupa badana (terapia podtrzymująca BCG przez 3 lata)* N=338	Grupa kontrolna (terapia podtrzymująca BCG przez 1 rok)** N=339	Wartość różnicy pomiędzy grupami ^{##}	Wartość p ^{##}
przyczyn:	raka pęcherza moczowego	18 (5,3%)	20 (5,9%)	0,90 [0,49; 1,66]	>0,05
	sercowo-naczyniowych	32 (9,5%)	34 (10,0%)	0,94 [0,60; 1,49]	>0,05
	inny nowotwór	22 (6,5%)	13 (3,8%)	1,70 [0,88; 3,28]	>0,05
	innych	13 (3,8%)	13 (3,8%)	1,00 [0,48; 2,10]	>0,05
	nieznanych	12 (3,6%)	8 (2,4%)	1,50 [0,64; 3,54]	>0,05

* terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu); ** terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6. i 12. miesiącu). Okres obserwacji - mediana 7,1 lat; maksymalnie 13,5 roku. ^przedstawiono dane dla grup wyodrębnionych w momencie randomizacji, nie analizowano danych spulwanych dla pełnej i zredukowanej dawki BCG. ##wartości podane w publikacji referencyjnej. NA-brak możliwości przeprowadzenia obliczeń (ze względu na brak podania liczebności ogólnej pacjentów w grupach w momencie analizy punktu końcowego). bd-brak danych.

Analizy przeprowadzone przez Autorów badania wykazały, że 3-letnia terapia pełną dawką BCG była istotnie statystycznie skuteczniejsza od rocznej terapii podtrzymującej w zakresie przeżycia wolnego od choroby jedynie w subpopulacji pacjentów wysokiego ryzyka nawrotu (HR=1,61; [95% CI: 1,13; 2,30]; p=0,0087). Obliczenia przeprowadzone przez Autorów analizy klinicznej potwierdzają wyniki podane w publikacji referencyjnej, parametr NNT wyniósł 7, co oznacza że zastosowanie 3-letniej terapii podtrzymującej BCG u 7 chorych z subpopulacji o wysokim ryzyku nawrotu zamiast rocznej terapii BCG pozwoli uniknąć zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od choroby (nawrót, progresja, zgon z powodu raka pęcherza moczowego) u jednego z nich w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 7,1 lat [71].

W grupie chorych o pośrednim ryzyku nawrotu wartość hazardu dla przeżycia wolnego od choroby dla porównania 3 lata vs 1 rok wyniosła: HR=0,88; [0,64; 1,21]; p>0,05. Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka progresji i zgonu [71].

Obliczenia własne wykazały również istotne statystycznie (p<0,05) zwiększenie ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego raka w grupie leczonej BCG przez 3 lata względem rocznej terapii BCG, parametr NNH wyniósł 18, co oznacza że zastosowanie 3-letniej terapii podtrzymującej BCG u 18 chorych zamiast rocznej terapii BCG, wiąże się z ryzykiem wystąpienia drugiego pierwotnego raka u jednego z nich w okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 7,1 lat [71].

Analiza wyników wszystkich czterech grup uwzględnionych w badaniu nie wykazała, że w populacji ogólnej terapia 1/3 dawki BCG oraz roczna terapia podtrzymująca są niegorsze od stosowania pełnej dawki BCG oraz leczenia 3-letniego. Uwzględniając uzyskane wyniki, autorzy badania sugerują leczenie pełną dawką BCG pacjentów o pośrednim ryzyku nawrotu przez okres 1 roku, natomiast chorych o wysokim ryzyku nawrotu przez okres 3 lat [71].

5.5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE DŁUGOŚCI TRWANIA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ BCG - 3 LATA LECZENIA VS 1 ROK TERAPII

Tabela 106. Profil bezpieczeństwa 3-letniej terapii podtrzymującej BCG vs roczna terapia podtrzymująca BCG; dane z referencji [72].

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Szczep BCG (dawka)	Grupa badana (leczenie podtrzymujące BCG przez 3 lata) n/N (%)	Grupa kontrolna (leczenie podtrzymujące BCG przez 1 rok) n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Przerwanie terapii BCG z powodu działań/zdarzeń niepożądanych	mediana 7,1 lat	Tice, 5x10 ⁸ CFU	30/330 (9,1%)	23/329 (7,0%)	1,30 [0,78; 2,18]	>0,05
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego			77/330 (23,3%)	69/329 (21,0%)	1,11 [0,84; 1,48]	>0,05
Chemiczne zapalenie pęcherza moczowego			130/330 (39,4%)	109/329 (33,1%)	1,19 [0,97; 1,46]	>0,05
Inne miejscowe działania/zdarzenia niepożądane			82/330 (24,8%)	70/329 (21,3%)	1,17 [0,88; 1,55]	>0,05
Częstomocz (>1/godz.)			84/330 (25,5%)	76/329 (23,1%)	1,10 [0,84; 1,44]	>0,05
Krwiomocz (makroskopowo)			70/330 (21,2%)	78/329 (23,7%)	0,89 [0,67; 1,19]	>0,05
Miejscowe działania/zdarzenia niepożądane ogółem			209/330 (63,3%)	205/329 (62,3%)	1,02 [0,90; 1,14]	>0,05
Gorączka			33/330 (10,0%)	29/329 (8,8%)	1,13 [0,71; 1,82]	>0,05
Infekcja płuc			2/330 (0,6%)	1/329 (0,3%)	1,99 [0,18; 21,88]	>0,05
Posocznica			2/330 (0,6%)	1/329 (0,3%)	1,99 [0,18; 21,88]	>0,05
Wysypka skórna			9/330 (2,7%)	7/329 (2,1%)	1,28 [0,48; 3,40]	>0,05
Złe samopoczucie			62/330 (18,8%)	51/329 (15,5%)	1,21 [0,86; 1,70]	>0,05
Inne ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane			61/330 (18,5%)	52/329 (15,8%)	1,19 [0,85; 1,66]	>0,05
Ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane ogółem			111/330 (33,6%)	100/329 (30,4%)	1,11 [0,89; 1,38]	>0,05
Miejscowe lub ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane ogółem			238/330 (72,1%)	228/329 (69,3%)	1,04 [0,94; 1,15]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych podanych w referencji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy stosowaniem 3-letniej i 1-roczej terapii uzupełniającej BCG [72]. W rozdziale 6 dotyczącym dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa przedstawiono porównanie profilu bezpieczeństwa stosowania pełnej i niepełnej (1/3) dawki BCG, analizowane w badaniu o akronimie EORTC 30962 [71]-[73].

5.5.3. PODSUMOWANIE EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ STOSOWANIA BAKTERII BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) W LECZENIU NIEINWAZYJNEGO RAKA NABŁONKOWEGO PĘCHERZA MOCZOWEGO NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ PIERWOTNYCH – PORÓWNANIE DŁUGOŚCI TRWANIA TERAPII PODTRZYMUJĄCEJ BCG - 3 LATA LECZENIA VS 1 ROK TERAPII

Podsumowując, wyniki badania o akronimie EORTC 30962 [71]-[73], przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów, wskazują, że wydłużenie terapii uzupełniającej z 1. roku do 3 lat jest znamienne skuteczne w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu jedynie w subpopulacji pacjentów wysokiego ryzyka. W odniesieniu do chorych pośredniego ryzyka, wydłużenie leczenia uzupełniającego z roku czasu do 3 lat, nie prowadziło do istotnej statystycznie poprawy skuteczności leczenia. W analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 7,1 lat nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka progresji i zgonu [71]. Profil bezpieczeństwa rocznej i 3-letniej terapii uzupełniającej nie różnił się istotnie statystycznie [72].

6. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BCG – RIVM (PRODUKT LECZNICZY BCG-MEDAC®)

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania BCG – RIVM (produkt leczniczy BCG-medac®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania BCG – RIVM w analizowanym wskazaniu klinicznym, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjską Agencję Regulacyjną ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,

- *Thompson Micromedex®*.

6.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O ZDARZENIACH/ DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego BCG-medac® [74]

W tabeli poniżej, w obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania, działania/zdarzenia niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań/zdarzeń niepożądanych klasyfikowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 107. Zdarzenia/działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem BCG-medac® [74].

Układy i narządy	Kategoria częstości	Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	zapalenie pęcherza moczowego i reakcje zapalne (ziarniniak)
	niezbyt często	zakażenia w obrębie pęcherza moczowego, zapalenie jąder, ciężkie reakcje ogólnoustrojowe lub zakażenia bakteriami BCG, posocznica BCG, prosówkowe zapalenie płuc, ropień skórny, zespół Reitera (zapalenie spojówek, asymetryczne zapalenie kilku stawów oraz zapalenie pęcherza moczowego)
	rzadko	zakażenia naczyniowe (np. zakażenie w obrębie tętniaka), ropień w obrębie nerki
	bardzo rzadko	zakażenia bakteriami BCG implantów oraz tkanki otaczającej (np. zakażenie wszczepu aorty, rozrusznika pracy serca, plastyka biodra lub kolana), zapalenie szczywnych węzłów chłonnych, lokalne zapalenia węzłów chłonnych, zapalenie kości i szpiku, zakażenie szpiku kostnego, ropień w obrębie mięśnia lędźwiowo-udowego, zakażenia w obrębie żołądka przełyku, oporne na leczenie przeciwgruźlicze zapalenie jąder lub najądrza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niezbyt często	cytopenia, niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	bardzo często	przebiegowa reakcja na bakterie BCG (gorączka $< 38,5^{\circ}\text{C}$, objawy grypopodobne (złe samopoczucie, gorączka, dreszcze, ogólne poczucie dyskomfortu)
	bardzo rzadko	reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk powiek, kaszel)
Zaburzenia oka	bardzo rzadko	zapalenie naczyńki i siatkówki, zapalenie spojówek, zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia naczyniowe	bardzo rzadko	przetoka naczyniowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	ziarniniak płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	nudności
	bardzo rzadko	wymioty, przetoka jelitowa, zapalenie otrzewnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	wysypka skórna
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	niezbyt często	zapalenie stawów, ból stawów

Układy i narządy	Kategoria częstości	Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bardzo często	częste oddawanie moczu z uczuciem dyskomfortu i bólu
	niezbyt często	widoczny krwimocz, retrakcja pęcherza moczowego, niedrożność układu moczowego, przykurcz pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	bardzo często	bezobjawowe, ziarniakowe zapalenie gruczołu krokowego
	niezbyt często	zapalenie najądrza, objawowe, ziarniakowe zapalenie gruczołu krokowego
	nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	zaburzenia układu rozrodczego (np. ból w obrębie pochwy, dyspareunia)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	gorączka > 38,5°C
	niezbyt często	niedociśnienie

Działania/zdarzenia niepożądane w trakcie trwania leczenia bakteriami BCG występują często, ale są na ogół łagodne i mają charakter przemijający. Działania/zdarzenia niepożądane ulegają nasileniu proporcjonalnie do liczby dawek.

W rzadkich przypadkach może wystąpić zapalenie stawów, ból stawów oraz wysypka skórna. Przypadki te można przypisać reakcji nadwrażliwości pacjenta na bakterie BCG. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie podawania produktu BCG-medac®.

Miejscowe działania/zdarzenia niepożądane:

Uczucie dyskomfortu i ból podczas oddawania moczu oraz częste oddawanie moczu występuje u 90% pacjentów. Zapalenie pęcherza i odczyny zapalne (ziarniniak) mogą być podstawowym skutkiem działania przeciwnowotworowego. Inne miejscowe działania/zdarzenia niepożądane obserwowane są niezbyt często: widoczny krwimocz, zakażenie układu moczowego, retrakcja pęcherza moczowego, skurcz pęcherza moczowego, niedrożność układu moczowego, zapalenie jąder i zapalenie najądrzy. W rzadkich przypadkach obserwowano ropnie w obrębie nerek. Ponadto, z nieznaną częstością wystąpić mogą zaburzenia narządów płciowych (np. ból w obrębie pochwy, dyspareunia).

Przemijające, ogólnoustrojowe działania /zdarzenia niepożądane bakterii BCG:

Niewielkie podwyższenie temperatury ciała, objawy grypopodobne i ogólnie złe samopoczucie. Objawy te zwykle ustępują w ciągu 24 - 48 godzin i należy je leczyć stosując standardowe leczenie objawowe. Reakcje te są także objawami przedmiotowymi rozpoczynającej się reakcji immunologicznej. Wszyscy pacjenci otrzymujący produkt powinni być uważnie monitorowani i pouczeni o zgłaszaniu wszystkich przypadków wystąpienia wysokiej temperatury i innych zdarzeń poza układem moczowym.

Ciężkie ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane/zakażenia:

Ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane/zakażenia definiuje się jako: wzrost temperatury ciała powyżej 39,5°C przez co najmniej 12 godzin, powyżej 38,5°C przez co najmniej 48 godzin, prosówkowe zapalenie płuc wywołane prątkami BCG, ziarniniakowe zapalenie wątroby, zmiany w wynikach badań oceniających czynność wątroby, zaburzenia czynności narządów (innych niż układ moczowo-płciowy) z zapaleniem ziarniniakowym, stwierdzonym w materiale biopsyjnym, zespół Reitera. Ciężkie, ogólnoustrojowe reakcje/zakażenia, związane ze stosowaniem bakterii BCG, mogą prowadzić do rozwoju posocznicy wywołanej przez BCG, która jest stanem zagrożenia życia. Zalecane leczenie w powyższych przypadkach przedstawione zostało poniżej.

Tabela 108. Leczenie objawów, oznak i zespołów objawowych [74].

Objawy, oznaki i zespoły objawowe	Leczenie
Objawy podrażnienia pęcherza moczowego trwające krócej niż 48 godzin	Leczenie objawowe.
Objawy podrażnienia pęcherza moczowego trwające 48 godzin lub dłużej	Należy przerwać leczenie produktem BCG-medac® i rozpocząć leczenie chinolonami. Jeśli po 10 dniach nie nastąpi całkowite wyleczenie, należy podawać izoniazyd (INH)* przez 3 miesiące. W przypadku leczenia lekami przeciwwgruźliczymi, leczenie produktem BCG-medac® należy przerwać.
Równoczesne, bakteryjne zakażenia układu moczowego	Należy przełożyć leczenie produktem BCG-medac® do czasu, aż wyniki badania moczu unormują się i leczenie antybiotykami zostanie zakończone.
Inne objawy niepożądane ze strony układu moczowo-płciowego: objawowe ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie jąder i najądrzy, niedrożność cewki moczowej, ropnie w obrębie nerek	Przerwać leczenie produktem BCG-medac®. Podawać izoniazyd (INH)* i rifampicyne* przez 3 do 6 miesięcy w zależności od wskazań. W przypadku stosowania leków przeciwwgruźliczych, leczenie produktem BCG-medac® powinno być przerwane.
Gorączka poniżej 38,5°C trwająca krócej niż 48 godzin	Objawowe leczenie paracetamolem.
Zmiany skórne, zapalenie stawów, ból stawów, zespół Reitera	Należy przerwać leczenie produktem BCG-medac®. Podawać leki przeciwhistaminowe lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jeśli nie ma skutku należy podawać przez 3 miesiące izoniazyd (INH)*. W przypadku stosowania leków przeciwwgruźliczych, leczenie produktem BCG-medac® należy przerwać.
Ogólnoustrojowe reakcje/zakażenia na prątki BCG bez objawów wstrząsu septycznego	Należy przerwać leczenie produktem BCG-medac®. Należy rozważyć konsultację ze specjalistą od chorób zakaźnych. Podawać trzy leki przeciwwgruźlicze* przez 6 miesięcy.
Ogólnoustrojowe reakcje na bakterie BCG/zakażenia z objawami wstrząsu septycznego	Należy przerwać leczenie produktem BCG-medac®. Natychmiast podać trzy leki przeciwwgruźlicze* w połączeniu z wysokimi dawkami krótko działających kortykosteroidów. Należy uzyskać opinię specjalisty chorób zakaźnych.

*Uwaga: bakterie BCG są wrażliwe na obecnie stosowane leki przeciwwgruźlicze z wyjątkiem pyrazinamidu. Jeśli jest konieczne skojarzone leczenie przeciwwgruźlicze, najczęściej zalecanymi lekami są: izoniazyd (INH) rifampicyna i etambutol.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu.

Produktu BCG-medac® nie należy stosować u pacjentów z zaburzoną czynnością układu immunologicznego, z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, spowodowanym współistniejącymi chorobami (np. u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność wirusa HIV,

białaczką, chłoniakiem), leczonych przeciwnowotworowo (np. cytostatykami, radioterapią) lub leczonych lekami immunosupresyjnymi (np. kortykosteroidami).

Produktu BCG-medac® nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą w wywiadzie. Należy wykluczyć ryzyko istnienia czynnej gruźlicy u pacjenta, poprzez przeprowadzenie odpowiedniego wywiadu i, jeżeli są wskazania, wykonanie diagnostycznego testu zgodnie z lokalnymi zasadami.

Radioterapia pęcherza moczowego w przeszłości.

Stosowanie produktu BCG-medac® jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

Produktu BCG nie można podawać przed upływem 2 - 3 tygodni po resekcji przezcewkowej, biopsji pęcherza moczowego lub po urazie podczas cewnikowania.

Perforacja pęcherza moczowego.

Ostra infekcja układu moczowego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu BCG-medac® nie należy stosować podskórnie, śródskórnie, domięśniowo dożylnie lub jako szczepionki przeciw gruźlicy.

Działania/zdarzenia niepożądane po podaniu bakterii BCG występują często, lecz zazwyczaj są łagodne i przemijające. Liczba działań/zdarzeń niepożądanych zazwyczaj rośnie wraz ze wzrostem liczby podanych dawek bakterii BCG.

Ciężkie ogólnoustrojowe zakażenia lub reakcje związane z podaniem bakterii BCG

Zakażenia lub reakcje związane z podaniem bakterii BCG zdarzają się rzadko i opisywane są jako wzrost temperatury ciała powyżej 39,5°C przez co najmniej 12 godzin, powyżej 38,5°C przez co najmniej 48 godzin, prosówkowe zapalenie płuc, ziarniniakowe zapalenie wątroby, zmiany w wynikach badań oceniających czynność wątroby, zaburzenia funkcji narządów (innych niż układ moczowo-płciowy) z zapaleniem ziarniniakowym stwierdzonym w materiale biopsyjnym, zespół Reitera.

Przed rozpoczęciem terapii należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich infekcji ogólnoustrojowych.

W przypadku urazu podczas podawania bakterii BCG może wystąpić posocznica z możliwym wstrząsem septycznym oraz śmierć.

Przed każdym podaniem produktu BCG-medac® należy wykluczyć zakażenia układu moczowego (zapalenie błony pęcherza moczowego może zwiększać ryzyko rozprzestrzeniania się bakterii BCG poprzez krew). Jeśli zakażenie zostanie stwierdzone podczas trwania kuracji, należy przerwać leczenie

do czasu normalizacji wyników badania moczu oraz ukończenia leczenia antybiotykami. U pacjentów z np. tętniakiem lub z protezami zgłaszano występowanie zakażeń wszczepów i przeszczepów.

Przeżywalność bakterii BCG

W pojedynczych przypadkach zgłaszano, że bakterie BCG mogą przeżywać w układzie moczowym dłużej niż 16 miesięcy.

Gorączka lub krwimocz o dużym nasileniu

Leczenie należy przerwać do czasu unormowania się temperatury ciała i wyleczenia krwimoczu.

Mała pojemność pęcherza moczowego

U pacjentów z pęcherzem o małej pojemności występuje zwiększone ryzyko wystąpienia marskości pęcherza moczowego.

HLA-B27

U pacjentów z antygenem zgodności tkankowej HLA-B27 mogą nasilić się objawy choroby reumatycznej lub objawy zespołu Reitera.

Ostrzeżenia dotyczące przygotowywania

Produkt nie powinien być przygotowywany do podania przez ten sam personel i w tym samym pomieszczeniu, w którym przygotowywane są inne dożylnie leki cytotoksyczne. Produkt BCG-medac[®] nie powinien być przygotowywany przez osobę z obniżonym poziomem odporności. Należy unikać kontaktu produktu BCG-medac[®] ze skórą lub błonami śluzowymi. Kontakt może prowadzić do reakcji nadwrażliwości lub zakażenia zanieczyszczonego miejsca.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Pacjenci z obniżoną odpornością nie powinni kontaktować się z pacjentami leczonymi produktem BCG-medac[®].

Próba tuberkulinowa

Podanie produktu BCG-medac[®] do pęcherza moczowego może wywoływać wrażliwość na tuberkulinę, co może skomplikować interpretację skórnych prób tuberkulinowych, stosowanych w celu diagnozowania zakażenia prątkami z rodzaju *Mycobacterium*. W związku z tym analiza reaktywności na tuberkulinę może być wykonana przed podaniem produktu BCG-medac[®].

Ciąża

Nie zaleca się stosowania produktu BCG-medac[®] u kobiet w ciąży.

Przenoszenie drogą płciową

Zaleca się stosowanie prezerwatyw podczas stosunków płciowych przez tydzień od podania bakterii BCG, jakkolwiek nie ma doniesień o przenoszeniu bakterii BCG drogą płciową.

Ogólne warunki w zakresie higieny

Po oddaniu moczu zaleca się umycie rąk oraz okolic genitaliów. Ma to szczególne zastosowanie po pierwszym oddaniu moczu po podaniu bakterii BCG. Jeżeli dojdzie do zanieczyszczenia zmian skórnych, zaleca się stosowanie odpowiedniego środka dezynfekującego.

Rozlanie produktu BCG-medac[®]

W przypadku rozlania produktu, zanieczyszczone miejsce należy zmyć środkiem dezynfekcyjnym o potwierdzonym działaniu przeciwko mykobakteriom. Skażoną skórę należy zdezynfekować odpowiednim środkiem odkażającym.

URPL, Health Canada oraz Thompson Micromedex[®]

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Health Canada*, oraz *Thompson Micromedex[®]* nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu BCG-RIVM w analizowanym wskazaniu.

6.2. INNE ŹRÓDŁA DANYCH DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Badanie o akronimie EORTC 30962 [71]-[73]

W niniejszym rozdziale przedstawiono również wyniki analizy profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG w analizowanym wskazaniu, raportowane w randomizowanym badaniu o akronimie EORTC 30962 [71]-[73]. W badaniu tym pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o pośrednim lub wysokim ryzyku nawrotu zostali zrandomizowani do 4 grup:

- terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu); BCG podawano w pełnej dawce; N=338;
- terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6. i 12. miesiącu); BCG podawano w pełnej dawce; N=339;
- terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia

podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu); BCG podawano w 1/3 pełnej dawki; N=337;

- terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6. i 12. miesiącu); BCG w 1/3 pełnej dawki; N=341.

W badaniu stosowano szczep Tice - 5×10^8 CFU, a mediana okresu obserwacji wynosiła 7,1 lat [71]-[73]. Wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa terapii 3-letniej względem terapii 1-roczonej dla pełnej dawki BCG przedstawiono w głównej części analizy klinicznej w rozdziale 5.5, poniżej przedstawiono również ocenę profilu bezpieczeństwa uwzględniającą stosowanie niepełnej (1/3) dawki BCG.

Tabela 109. Przerwanie terapii uzupełniającej BCG ze względu na działania/zdarzenia niepożądane – dane dla pacjentów, którzy rozpoczęli terapię BCG; dane z referencji [72].

Przerwanie terapii BCG z powodu działań/zdarzeń niepożądanych	Okres leczenia – 1 rok		Okres leczenia - 3 lata		Łącznie n/1316 (%)
	1/3 dawki BCG n/334 (%)	pełna dawka BCG n/329 (%)	1/3 dawki BCG n/323 (%)	pełna dawka BCG n/330 (%)	
W czasie pierwszego roku	24 (7,2%)	23 (7,0%)	17 (5,3%)	18 (5,5%)	82 (6,2%)
Po pierwszym roku	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (2,8%)	12 (3,6%)	21 (1,6%)
Łącznie	24 (7,2%)	23 (7,0%)	26 (8,1%)	30 (9,1%)	103 (7,8%)

Analizy przeprowadzone przez autorów badania wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy czterema grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy przerwali terapię BCG z powodu działań/zdarzeń niepożądanych ($p=0,74$). Spośród 653 pacjentów zrandomizowanych do przyjmowania terapii podtrzymującej BCG przez 3 lata (bez względu na dawkę), 35 (5,4%) przerwało terapię w czasie pierwszego roku, natomiast 21 (3,2%) w czasie drugiego roku [72].

Tabela 110. Profil bezpieczeństwa terapii podtrzymującej BCG w zależności od czasu trwania terapii i zastosowanej dawki BCG; dane z referencji [72].

Punkt końcowy	Okres leczenia – 1 rok		Okres leczenia - 3 lata		Łącznie; n/N (%)
	1/3 dawki BCG; n/N (%)	pełna dawka BCG; n/N (%)	1/3 dawki BCG; n/N (%)	pełna dawka BCG; n/N (%)	
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	71/334 (21,3%)	69/329 (21,0%)	90/323 (27,9%)	77/330 (23,3%)	307/1316 (23,3%)
Chemiczne zapalenie pęcherza moczowego	94/334 (28,1%)	109/329 (33,1%)	127/323 (39,3%)	130/330 (39,4%)	460/1316 (35,0%)
Inne miejscowe działania/zdarzenia niepożądane	76/334 (22,8%)	70/329 (21,3%)	80/323 (24,8%)	82/330 (24,8%)	308/1316 (23,4%)
Częstomocz (>1/godz.)	63/334 (18,9%)	76/329 (23,1%)	87/323 (26,9%)	84/330 (25,5%)	310/1316 (23,6%)
Krwimocz (makrohematuria)	73/334 (21,9%)	78/329 (23,7%)	77/323 (23,8%)	70/330 (21,2%)	298/1316 (22,6%)
Miejscowe działania/zdarzenia niepożądane ogółem	195/334 (58,4%)	205/329 (62,3%)	217/323 (67,2%)	209/330 (63,3%)	826/1316 (62,8%)
Gorączka	17/334 (5,1%)	29/329 (8,8%)	27/323 (8,4%)	33/330 (10,0%)	106/1316 (8,1%)
Infekcja płuc	2/334 (0,6%)	1/329 (0,3%)	0/323 (0,0%)	2/330 (0,6%)	5/1316 (0,4%)
Posocznica	1/334 (0,3%)	1/329 (0,3%)	0/323 (0,0%)	2/330 (0,6%)	4/1316 (0,3%)
Wysypka skórna	7/334 (2,1%)	7/329 (2,1%)	9/323 (2,8%)	9/330 (2,7%)	32/1316 (2,4%)
Złe samopoczucie	42/334 (12,6%)	51/329 (15,5%)	49/323 (15,2%)	62/330 (18,8%)	204/1316 (15,5%)
Inne ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane	48/334 (14,4%)	52/329 (15,8%)	62/323 (19,2%)	61/330 (18,5%)	223/1316 (16,9%)
Ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane ogółem	92/334 (27,5%)	100/329 (30,4%)	100/323 (31,0%)	111/330 (33,6%)	403/1316 (30,6%)
Miejscowe lub ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane ogółem	221/334 (66,2%)	228/329 (69,3%)	227/323 (70,3%)	238/330 (72,1%)	914/1316 (69,5%)
Nietrzymanie moczu	-	-	-	-	27/1316 (2,1%)
Działania/zdarzenia niepożądane prowadzące do opóźnienia bądź czasowego zatrzymania terapii BCG	-	-	-	-	207/1316 (15,7%)

Analizy przeprowadzone przez autorów badania wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy czterema grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: miejscowych działań/zdarzeń niepożądanych ($p = 0,14$), ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych ($p = 0,40$) oraz miejscowych lub ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych ($p = 0,41$). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy następującymi grupami:

- w odniesieniu do miejscowych działań/zdarzeń niepożądanych: 1/3 dawki BCG vs pełna dawka BCG (skorygowane o czas trwania leczenia podtrzymującego) - $p = 0,98$, 1 rok vs 3 lata (skorygowane o dawkę BCG) - $p = 0,07$,
- w odniesieniu do ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych: 1/3 dawki BCG vs pełna dawka BCG (skorygowane o czas trwania leczenia podtrzymującego) - $p = 0,28$; 1 rok vs 3 lata (skorygowane o dawkę BCG) - $p = 0,19$,
- w odniesieniu do miejscowych lub ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych: 1/3 dawki BCG vs pełna dawka BCG (skorygowane o czas trwania leczenia podtrzymującego) - $p = 0,33$; 1 rok vs 3 lata (skorygowane o dawkę BCG) - $p = 0,17$ [72].

Tabela 111. Miejsowe i ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane w zależności od czasu trwania terapii i zastosowanej dawki BCG; dane z referencji [72].

Punkt końcowy	Działania/zdarzenia niepożądane w czasie terapii indukcyjnej BCG				Działania/zdarzenia niepożądane w czasie pierwszego roku terapii podtrzymującej BCG (po indukcji)				Działania/zdarzenia niepożądane w czasie drugiego i trzeciego roku terapii podtrzymującej BCG	
	1 rok		3 lata		1 rok		3 lata		3 lata	
	1/3 dawki n (%)	Pełna dawka n (%)	1/3 dawki n (%)	Pełna dawka n (%)	1/3 dawki n (%)	Pełna dawka n (%)	1/3 dawki n (%)	Pełna dawka n (%)	1/3 dawki n (%)	Pełna dawka n (%)
Liczba pacjentów	334	329	323	330	286	293	290	293	182	182
Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego	49 (14,7%)	55 (16,7%)	48 (14,9%)	42 (12,7%)	33 (11,5%)	31 (10,6%)	43 (14,8%)	43 (14,7%)	23 (12,6%)	20 (11,0%)
Chemiczne zapalenie pęcherza moczowego	60 (18,0%)	55 (16,7%)	52 (16,1%)	54 (16,4%)	63 (22,0%)	79 (27,0%)	84 (29,0%)	92 (31,4%)	52 (28,6%)	56 (30,8%)
Inne miejscowe działania/zdarzenia niepożądane	34 (10,2%)	38 (11,6%)	40 (12,4%)	31 (9,4%)	53 (18,5%)	50 (17,1%)	43 (14,8%)	43 (14,7%)	30 (16,5%)	31 (17,0%)
Częstomocz (≥1/godz.)	25 (7,5%)	38 (11,6%)	27 (8,4%)	20 (6,1%)	45 (15,7%)	54 (18,4%)	44 (15,2%)	56 (19,1%)	40 (22,0%)	35 (19,2%)
Krwimocz (makrohematuria)	32 (9,6%)	39 (11,9%)	34 (10,5%)	29 (8,8%)	48 (16,8%)	46 (15,7%)	46 (15,9%)	39 (13,3%)	21 (11,5%)	18 (9,9%)
Miejscowe działania/zdarzenia niepożądane ogółem	133 (39,8%)	145 (44,1%)	133 (41,2%)	121 (36,7%)	135 (47,2%)	147 (50,2%)	144 (49,7%)	150 (51,2%)	93 (51,1%)	84 (46,2%)
Gorączka	12 (3,6%)	15 (4,6%)	17 (5,3%)	13 (3,9%)	5 (1,7%)	17 (5,8%)	9 (3,1%)	18 (6,1%)	3 (1,6%)	6 (3,3%)
Infekcja płuc	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Posocznica	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wysypka skórna	4 (1,2%)	4 (1,2%)	2 (0,6%)	5 (1,5%)	3 (1,0%)	4 (1,4%)	5 (1,7%)	4 (1,4%)	4 (2,2%)	1 (0,5%)
Złe samopoczucie	28 (8,4%)	26 (7,9%)	28 (8,7%)	25 (7,6%)	23 (8,0%)	34 (11,6%)	21 (7,2%)	32 (10,9%)	12 (6,6%)	19 (10,4%)
Inne ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane	24 (7,2%)	35 (10,6%)	22 (6,8%)	28 (8,5%)	31 (10,8%)	27 (9,2%)	36 (12,4%)	34 (11,6%)	21 (11,5%)	20 (11,0%)
Ogólnoustrojowe zdarzenia/działania niepożądane ogółem	57 (17,1%)	63 (19,1%)	52 (16,1%)	53 (16,1%)	51 (17,8%)	62 (21,2%)	60 (20,7%)	66 (22,5%)	33 (18,1%)	33 (18,1%)
Działania/zdarzenia niepożądane ogółem	160 (47,9%)	172 (52,3%)	149 (46,1%)	143 (43,3%)	153 (53,5%)	165 (56,3%)	160 (55,2%)	175 (59,7%)	100 (54,9%)	93 (51,1%)

Podsumowując, nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w profilu bezpieczeństwa terapii podtrzymującej BCG w zależności od dawki (pełna dawka vs 1/3 dawki BCG) ani czasu trwania leczenia uzupełniającego (1 vs 3 lata). Działania/zdarzenia niepożądane wymagające przerwania leczenia obserwowano najczęściej w pierwszym roku leczenia, co oznacza, że nie wszyscy chorzy mogą kontynuować leczenie przez okres 3 lat [72].

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego [75]

W niniejszym rozdziale uwzględniono również wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) dotyczące postępowania wobec najczęstszych miejscowych i ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych występujących podczas immunoterapii BCG. Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez PTU poważne działania/zdarzenia niepożądane występujące podczas immunoterapii BCG pojawiają się u <5% pacjentów i dają się skutecznie leczyć w niemal wszystkich przypadkach. Wykazano, że podtrzymujące leczenie BCG nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych w porównaniu z dawkami wstępnymi indukcyjnymi.

Poważne powikłania mogą się pojawić po systemowej absorpcji leku. Należy więc wziąć pod uwagę przeciwwskazania do wewnątrzpęcherzowej wlewki BCG. Nie należy stosować BCG w następujących przypadkach (przeciwwskazania bezwzględne):

- w okresie pierwszych 2 tygodni po TURBT,
- u pacjentów z krwimoczem,
- po trudnym, traumatycznym cewnikowaniu,
- u pacjentów z objawami zapalenia dróg moczowych.

Obecność leukocyturii lub bezobjawowej bakteriurii nie jest przeciwwskazaniem do podania BCG i w tych przypadkach nie jest konieczne zastosowanie osłony antybiotykowej. BCG należy stosować ostrożnie (względne przeciwwskazania) u pacjentów z problemami immunologicznymi (immunosupresja, zakażenie wirusem HIV).

W tabeli poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych podczas dopęcherzowej immunoterapii BCG.

Tabela 112. Opcje postępowania w przypadku działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących dopęcherzowej terapii BCG [75].

Działanie/zdarzenie niepożądane	Postępowanie
Opcje postępowania w przypadku miejscowo występujących działań/zdarzeń niepożądanych	
Objawy zapalenia pęcherza	Phenazopyridine, propantheline bromide lub niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAID).
	Jeżeli objawy ustępują po kilku dniach: należy kontynuować wlewki.
	Jeżeli objawy nadal występują lub pogłębiają się: a) zaniechać wykonania wlewek, b) wykonać posiew moczu, c) rozpocząć empiryczne leczenie antybiotykowe.
	Jeżeli objawy nadal występują mimo terapii antybiotykowej: d) przy pozytywnym wyniku posiewu moczu: leczenie antybiotykiem zgodnie z wrażliwością, e) przy negatywnym wyniku posiewu: chinolony oraz wlewki z leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych raz dziennie przez 5 dni (należy powtórzyć ten cykl, jeśli to konieczne).
	Jeżeli objawy nie ustępują: leki przeciwgruźlicze + kortykosterydy.
	Jeżeli brak odpowiedzi na leczenie oraz/lub pęcherz marski: radykalna cystektomia.
Krwimocz	Wykonać posiew moczu w celu wykluczenia krwotocznego zapalenia pęcherza, jeśli obecne są inne objawy.
	Jeżeli krwimocz nie ustępuje, wykonać cystoskopię w celu dokonania oceny obecności guza pęcherza.
Objawowe ziarninujące zapalenie stercza	Objawowe rzadko obecne: wykonać posiew moczu.
	Chinolony.
	Przy braku skuteczności chinolonów: izoniazyd (300 mg/dziennie) oraz ryfampicyna (600 mg/dziennie) przez 3 miesiące.
	Odstąpienie od terapii wewnątrzpęcherzowej.
Zapalenie jądra i najądrza	Wykonać posiew moczu i podać chinolony.
	Odstąpienie od terapii wewnątrzpęcherzowej.
	Wycięcie jądra w przypadku ropnia lub braku odpowiedzi na leczenie.
Opcje postępowania z ogólnoustrojowymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi	
Ogólne złe samopoczucie, gorączka	Zwykle ustępują w ciągu 48 godz. po zastosowaniu leków przeciwgorączkowych lub bez ich stosowania.
Bóle stawowe oraz/lub zapalenie stawów	Rzadkie powikłanie uważane za reakcję autoimmunologiczną.
	Bóle stawowe: leczenie za pomocą niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSAID). Zapalenie stawów: leki NSAID, a w przypadku braku odpowiedzi lub częściowej odpowiedzi przejście na kortykosterydy, wysokie dawki chinolonów lub leków przeciwgruźliczych.
Uporczywie utrzymująca się wysoka gorączka (>38,5°C dłużej niż 48 godz.)	Trwałe zaprzestanie wykonywania wlewek BCG.
	Natychmiastowa ocena: posiew moczu, badania krwi, rtg klatki piersiowej.
	Szybkie leczenie więcej niż dwoma środkami przeciwbakteryjnymi po wykonaniu oceny diagnostycznej.
	Konsultacja ze specjalistą chorób zakaźnych.
Posocznica (sepsa) BCG	Zapobieganie: rozpoczęcie BCG po co najmniej 2 tygodniach od resekcji przezcewkowej (jeśli brak krwimoczu).
	Zaniechanie terapii BCG.
	W przypadkach ciężkich infekcji: – wysoka dawka chinolonów lub izoniazydu, ryfampicyny oraz etambutolu 1,2 g codziennie przez 6 miesięcy; – wczesne, w wysokiej dawce podawane kortykosterydy przez cały czas trwania objawów. Należy rozważyć empiryczne podanie nieswoistego antybiotyku w celu działania na bakterie Gram-ujemne oraz /lub enterokoki.
Reakcje alergiczne	Leki antyhistaminowe i środki przeciwzapalne. Należy rozważyć podanie wysokiej dawki chinolonów lub izoniazydu oraz ryfampicyny w przypadku trwałych symptomów.
	Opóźnić rozpoczęcie terapii do momentu ustąpienia reakcji.

Przegląd systematyczny Huang i wsp. 2000 [76]

Przegląd systematyczny dotyczący postępowania w przypadku działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących immunoterapii BCG stosowanej w leczeniu raka pęcherza moczowego. Autorzy dokonali przeglądu bazy danych *Medline* w okresie od stycznia 1983 roku do stycznia 1999 roku z zastosowaniem słów kluczowych: *bacillus Calmette-Guérin, BCG, and bladder cancer*.

Większość pacjentów, którzy otrzymali immunoterapię BCG dobrze tolerowało zastosowaną terapię dopęcherzową; u ponad 95% pacjentów BCG nie występowały znaczące działania/zdarzenia niepożądane. Raportowane działania/zdarzenia niepożądane miały charakter zdarzeń miejscowych, takich jak zapalenie pęcherza, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, przykurcz pęcherza i niedrożność moczowodów; obserwowano jednak również zagrażające życiu działania/zdarzenia niepożądane takie jak: wysoka gorączka, reakcje alergiczne, posocznica, ziarniniakowi zapalenie wątroby i gruźlica płuc.

Zapalenie pęcherza moczowego jest najczęstszym powikłaniem związanym z podawaniem BCG. Objawy obejmują częstomocz i parcie nagłące na mocz oraz ból w regionie ponad spojeniem łonowym. Generalnie, objawy rozpoczynają się w okresie od dwóch do czterech godzin po podaniu dopęcherzowym i ustępują w ciągu 48 godzin. Częstość występowania i nasilenie tych objawów zwiększają się po każdym podaniu.

Ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego również jest działaniem/zdarzeniem niepożądanym występującym podczas immunoterapii BCG u pacjentów z rakiem pęcherza moczowego i występuje u około 0,9% pacjentów. U większości chorych przebieg jest bezobjawowy i często nie jest wymagane żadne leczenie. Jednakże, u niektórych pacjentów może wystąpić ciężkie zatrzymanie moczu z powodu ostrego zapalenia gruczołu krokowego.

Przykurcz pęcherza jest rzadkim ale poważnym, długotrwałym powikłaniem immunoterapii BCG, które występuje u około 0,2% pacjentów. Przykurcz pęcherza charakteryzuje się stałym skurczem mięśni spowodowanym skurczem tonicznym lub zwłóknieniem.

Niedrożność moczowodu, wtórna do zapalenia pęcherza lub zapalenia moczowodu występuje u około 0,3% pacjentów otrzymujących immunoterapię BCG. Niedrożność moczowodu jest poważnym powikłaniem, które ma charakter przejściowy i ustępuje po przerwaniu terapii BCG.

Niewysoka gorączka (<39° C), w połączeniu z objawami grypopodobnymi, takimi jak złe samopoczucie i dreszcze jest częstym powikłaniem towarzyszącym immunoterapii BCG. Pacjenci są leczeni objawowo lekami przeciwgorączkowymi. Natomiast chorzy z wysoką gorączką (która występuje

u około 3,5% pacjentów), muszą być intensywnie leczeni z powodu ryzyka choroby rozsianej prowadzącej do posocznicy. Pacjenci z gorączką $>39^{\circ}$ C powinni być przyjęci do szpitala i monitorowani w kierunku posocznicy BCG.

Reakcje alergiczne towarzyszące immunoterapii BCG mogą obejmować wysypkę skórą, bóle i zapalenie stawów. Powyższe reakcje są rzadkie i występują u $<0,5\%$ pacjentów.

Posocznica, występuje u około 0,4% pacjentów i jest najbardziej poważnym, zagrażającym życiu powikłaniem immunoterapii BCG. Zazwyczaj jest skutkiem przeniknięcia bakterii BCG do krwioobiegu poprzez stan zapalny pęcherza lub jego uszkodzenie. Z tego powodu pacjenci z ciężkim zapaleniem pęcherza, po traumatycznym cewnikowaniu lub poddani wielokrotnemu zabiegowi TURBT wymagają intensywnego monitorowania pod kątem wystąpienia objawów posocznicy.

Inne poważne powikłania związane z immunoterapią BCG obejmują ziarniniakowe zapalenie wątroby i gruźlicę płuc. Powikłania te są bezpośrednim wynikiem urazu cewki moczowej a następnie rozsiania poprzez układ krwionośny bakterii BCG do innych organów. Należy podkreślić, że wyniki posiewu tkankowego i moczu w kierunku gruźlicy mogą być negatywne, z tego powodu biopsja zajętych organów może być konieczna [76].

Przegląd systematyczny Tinazzi i wsp. 2006 [77]

Systematyczny przegląd literatury (baza *Medline*) z zastosowaniem następujących słów kluczowych: „*BCG immunotherapy*” i „*Arthritis, arthralgias and BCG immunotherapy*”, mający na celu ocenę ryzyka wystąpienia reaktywnego zapalenia stawów podczas immunoterapii BCG pęcherza moczowego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 47 publikacji.

W opracowaniu, poza bólem i zapaleniem stawów uwzględniono inne autoimmunologiczne objawy takie, jak zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie rogówki i spojówki/suchość jamy ustnej i bolesne powiększenie gruczołów ślinowych (zespół Sjogrena), zapalenia palców i kaletki, zespół Reitera. W 90% przypadków, początek zapalenia stawów pojawia się w okresie dwóch tygodni po ostatniej wlewie, podczas gdy ból stawów może wystąpić w okresie kilku dni po rozpoczęciu terapii, a dalsze podania nasilają objawy stawowe.

Autorzy opracowania podają, że podczas immunoterapii BCG u następującego odsetka pacjentów raportowane są poszczególne objawy autoimmunologiczne: zespół Reitera (24%), zespół Sjogrena (2%), zapalenie stawów i gorączka (4%), ból stawów i/lub zapalenie stawów (64%), zapalenie stawów obwodowych w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (4%) i łuszcycowa artropatia (2%).

Wszystkie zidentyfikowane opisy przypadków przedstawiały co najmniej jeden przypadek wystąpienia objawów stawowych po immunoterapii BCG raka pęcherza moczowego. Odpowiedź na zastosowane leczenie powyższych objawów była różna, od klinicznej remisji objawów po zastosowaniu NSAIDs (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) i zaprzestaniu terapii BCG, do konieczności zastosowania kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych. Żadna z klinicznych cech analizowanych u pacjentów nie stanowiła czynnika predykcyjnego wystąpienia ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych po immunoterapii dopęcherzowej. Rozwój przewlekłego procesu zapalnego był związany z podłożem genetycznym.

Podsumowując, reaktywne zapalenie stawów po immunoterapii BCG jest rzadko występującym działaniem/zdarzeniem niepożądanym, jednak jego wystąpienie powinno być szczegółowo monitorowane ponieważ natychmiastowe zaprzestanie terapii BCG może zapobiec przewlekłemu zapaleniu stawów i konieczności zastosowania leczenia immunosupresyjnego [77].

Przegląd systematyczny Koya i wsp. 2006 [78]

Przegląd systematyczny dotyczący powikłań dopęcherzowej terapii BCG w urotelialnym raku pęcherza moczowego. Autorzy dokonali przeglądu systematycznego (baza *Medline*, artykuły anglojęzyczne z okresu 25 lat przed opublikowaniem przeglądu) dotyczące immunoterapii i chemioterapii raka pęcherza moczowego. Przeanalizowano zidentyfikowane działania/zdarzenia niepożądane towarzyszące analizowanej terapii.

Bolesne oddawanie moczu i częstomocz są częstymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi towarzyszącymi terapii dopęcherzowej BCG. Objawy występują zwykle po trzeciej wlewie. Objawy grypopodobne, takie jak niska gorączka i złe samopoczucie zwykle trwają w okresie od 24 do 48 godzin.

W zależności od stosowanej definicji, ryzyko wystąpienia zapalenia pęcherza moczowego wynosi od 5% do 90%. Posiew z moczu i krwi jest niezbędny do wykluczenia bakteryjnej infekcji dróg moczowych z posocznica. Chorzy z wysoką gorączką, drgawkami lub gorączką trwającą ponad 48 godzin powinni być potencjalnie leczeni przeciwgruźliczo.

Poważny krwimocz występuje u od 1% do 34% pacjentów otrzymujących leczenie BCG i zwykle występuje po drugim lub trzecim podaniu leku. Zwykle ustępuje samoistnie, a terapia BCG powinna zostać przerwana do czasu ustąpienia krwimoczu. W przypadku braku ustąpienia krwimoczu w okresie 2-3 tygodni należy wykluczyć istnienie przewlekłych zmian nowotworowych.

Pośród głównych działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii BCG autorzy podają również:

gorączkę, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, zapalenie jąder i najądrza, ziarniniakowe zapalenie wątroby i płuc, posocznicę BCG, reakcje alergiczne, niedrożność moczowodów i przykurcz pęcherza. Do rzadkich działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących terapii BCG należą: przekłębuszkowe zapalenie nerek o podłożu immunologicznym, zapalenie naczyń i inne objawy ze strony oka, nerkopodobny gruczolak, działania/zdarzenia niepożądane ze strony serca, ropne zapalenie węzłów chłonnych, tętniak septyczny, przetoka aortalno-dwunastnicza, toczen gruźliczy i zmiany mięśniowo-szkieletowe [78].

6.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA BCG – RIVM (PRODUKT LECZNICZY BCG-MEDAC®)

Na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego o akronimie EORTC 30962 [71]-[73], nie stwierdzono istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w profilu bezpieczeństwa terapii podtrzymującej BCG w zależności od dawki (pełna dawka vs 1/3 dawki BCG) ani czasu trwania leczenia uzupełniającego (1 vs 3 lata). Działania/zdarzenia niepożądane wymagające przerwania leczenia obserwowano najczęściej w pierwszym roku leczenia, co oznacza, że nie wszyscy chorzy mogą kontynuować leczenie przez okres 3 lat [72].

Działania/zdarzenia niepożądane w trakcie trwania leczenia bakteriami BCG występują często, ale są na ogół łagodne i mają charakter przemijający. Działania/zdarzenia niepożądane ulegają nasileniu proporcjonalnie do liczby dawek [74].

Bolesne oddawanie moczu i częstomocz są częstymi działaniami/zdarzeniami niepożądanymi towarzyszącymi terapii dopęcherzowej BCG. Objawy występują zwykle po trzeciej wlewie. Objawy grypopodobne, takie jak niska gorączka i złe samopoczucie zwykle trwają w okresie od 24 do 48 godzin [78].

W rzadkich przypadkach może wystąpić zapalenie stawów, ból stawów oraz wysypka skórna. Przypadki te można przypisać reakcji nadwrażliwości pacjenta na bakterie BCG. W niektórych przypadkach konieczne może być przerwanie podawania produktu BCG-medac® [74].

Ciężkie, ogólnoustrojowe zakażenia lub reakcje związane z podaniem bakterii BCG zdarzają się rzadko i opisywane są jako wzrost temperatury ciała powyżej 39,5°C przez co najmniej 12 godzin, powyżej 38,5°C przez co najmniej 48 godzin, prosówkowe zapalenie płuc, ziarniniakowe zapalenie wątroby, zmiany w wynikach badań oceniających czynność wątroby, zaburzenia funkcji narządów (innych niż układ moczowo-płciowy) z zapaleniem ziarniniakowym stwierdzonym w materiale biopsyjnym, zespół

Reitera. W przypadku urazu podczas podawania bakterii BCG może wystąpić posocznica z możliwym wstrząsem septycznym oraz śmierć [74].

W celu zapobieżenia ciężkim zdarzeniom/działaniom niepożądanym w następujących przypadkach nie należy stosować immunoterapii BCG:

- w okresie pierwszych 2 tygodni po TURBT,
- u pacjentów z krwimoczem,
- po trudnym, traumatycznym cewnikowaniu,
- u pacjentów z objawami zapalenia dróg moczowych [75].

Niewysoka gorączka (<39° C), w połączeniu z objawami grypopodobnymi, takimi jak złe samopoczucie i dreszcze jest częstym powikłaniem towarzyszącym immunoterapii BCG. Pacjenci są leczeni objawowo lekami przeciwgorączkowymi. Natomiast chorzy z wysoką gorączką (która występuje u około 3,5% pacjentów), muszą być intensywnie leczeni z powodu ryzyka choroby rozsianej prowadzącej do posocznicy. Pacjenci z gorączką >39° C powinni być przyjęci do szpitala i monitorowani w kierunku posocznicy BCG [76].

Posocznica, występuje u około 0,4% pacjentów i jest najbardziej poważnym, zagrażającym życiu powikłaniem immunoterapii BCG. Zazwyczaj jest skutkiem przeniknięcia bakterii BCG do krwioobiegów poprzez stan zapalny pęcherza lub jego uszkodzenie. Z tego powodu pacjenci z ciężkim zapaleniem pęcherza, po traumatycznym cewnikowaniu lub poddani wielokrotnemu zabiegowi TURBT wymagają intensywnego monitorowania pod kątem wystąpienia objawów posocznicy [76].

7. DYSKUSJA

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego obejmującego: leczenie raka *in situ* oraz leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ* [74].

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u osób w wieku starszym, zwłaszcza pomiędzy 60. a 80. rokiem życia. Nowotwór ten jest drugim co do częstości występowania (po raku stercza) nowotworem układu moczowego-płciowego i odpowiada w naszym kraju za około 30% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe tego układu. W roku 2013 rak

pęcherza moczowego był trzecim najczęściej rejestrowanym typem nowotworu złośliwego w Polsce w populacji mężczyzn (6,9%), a pod względem liczby zgonów plasował się na 5. miejscu w grupie mężczyzn (5,1%) [307]. Rak pęcherza moczowego występuje głównie u starszych osób, a mężczyźni chorują 3-4 razy częściej niż kobiety [315].

Rak pęcherza moczowego wywodzi się najczęściej z nabłonka przejściowego pokrywającego drogi moczowe, zwanego również nabłonkiem urotelialnym – rak o pochodzeniu nabłonkowym (ang. *transitional cell carcinoma* - TCC) odpowiada za około 90 - 95% nowotworów tego narządu [299], [300]. Uwzględniając stopień klinicznego zaawansowania guza rozróżnia się raka nienaciekającego błony mięśniowej - raka nieinwazyjnego (NMIBC – ang. *non muscle invasive bladder cancer*) oraz raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza (MIBC – ang. *muscle invasive bladder cancer*), przy czym pierwszy z nich stanowi nie mniej niż 75% wszystkich noworozpoznanych TCC pęcherza. Nienaciekające raki pęcherza stanowią wyraźną większość z powodu występującego w licznych przypadkach niskiego stopnia progresji oraz długiej przeżywalności [303].

Stopień klinicznego zaawansowania guza w chwili rozpoznania jest zasadniczym czynnikiem warunkującym wybór sposobu leczenia raka pęcherza moczowego. Podstawowe znaczenie dla ustalenia sposobu leczenia ma określenie czy jest to rak naciekający mięśniówkę klasyfikujący do leczenia radykalnego (usunięcie pęcherza moczowego) czy rak nieinwazyjny, w którym stosuje się leczenie zachowawcze [302].

W przypadku nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego zasadniczą metodą leczenia jak również diagnostyki pozwalającej zdecydować o dalszym postępowaniu jest elektroresekcja przezcewkowa guza (TURBT), polegająca na wycięciu kolejno egzofitycznej części guza oraz tkanek z dna i obrzeża resekcji. Informacje uzyskane z materiału uzyskanego w wyniku TURBT są niezwykle istotne w odniesieniu do prognozowania ryzyka wznowy i progresji nowotworu [301], [302].

Uwzględniając dane histopatologiczne uzyskane z materiału pobranego w trakcie TURBT oraz znane czynniki prognostyczne możliwa jest ocena wystąpienia krótko i długoterminowego ryzyka pojawienia się wznowy choroby (nawrotu) oraz ryzyka progresji, na podstawie tabel ryzyka opracowanych przez światowe grupy ekspertów klinicznych [304]. Oszacowania te pozwalają podzielić pacjentów na 3 grupy chorych: pacjentów z guzami niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka. Pacjenci niskiego ryzyka to chorzy z pierwotnymi, pojedynczymi guzami w stadium zaawansowania Ta, stadium złośliwości G1, rozmiarze < 3cm i bez raka *in situ*. Chorzy z grup pośredniego i wysokiego ryzyka to pacjenci z guzami w stadium zaawansowania Ta i T1 niewymienieni powyżej oraz z rakiem *in situ* [304].

Wykonana prawidłowo, zgodnie z najwyższymi standardami przezcewkowa resekcja (TURBT) może

całkowicie usunąć guzy Ta, T1, jednakże guzy te zazwyczaj nawracają i mogą rozwinąć się w raka naciekającego mięśniówkę. Znaczna zmienność częstości 3-miesięcznej nawrotów wskazuje, że resekcja przezcewkowa często jest niecałkowita i prowadzi do wysokiego odsetka nawrotów. Dlatego u wszystkich pacjentów konieczne jest rozważenie leczenia uzupełniającego, w ramach którego stosowana jest chemioterapia lub immunoterapia dopęcherzowa [75], [302], [304].

Immunoterapia BCG polega na sekwencyjnym stosowaniu dopęcherzowych wlewek szczepionki BCG (atenuowane prątki gruźlicy). Jest to zawiesina żywych bakterii *Bacillus Calmette-Guérin*, (*Mycobacterium bovis*), które pobudzają układ immunologiczny i wykazują aktywność przeciwnowotworową [74].

W niniejszej analizie klinicznej wnioskowaną interwencję stanowi zastosowanie immunoterapii szczepem BCG-RIVM w ramach leczenia uzupełniającego. Oprócz szczepu BCG-RIVM, do najczęściej stosowanych w badaniach klinicznych dotyczących immunoterapii nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego należą następujące szczepy BCG: Connaught, Tice, Pasteur, Tokyo, RIVM, A. Frappier, Moreau [15].

Leczenie uzupełniające w analizowanym wskazaniu może być stosowane w ramach leczenia indukcyjnego - podawanie dopęcherzowych wlewek BCG rozpoczyna się w okresie 2-3 tygodni od zabiegu TURBT i obejmuje 6 cotygodniowych podań, lub może być dalej kontynuowane w postaci terapii podtrzymującej, której czas trwania nie został jak na razie jednoznacznie ustalony, jednak maksymalny okres leczenia wynosi 3 lata. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (ang. *European Association of Urology*) z roku 2016, u pacjentów z guzami pośredniego ryzyka, należy w okresie 1. roku przeprowadzić pełnodawkową immunoterapię BCG (leczenie indukcyjne + podtrzymujące - 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6., 12. miesiącu), natomiast u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka wskazaniem jest przeprowadzenie pełnodawkowej dopęcherzowej terapii BCG przez okres 1–3 lat (leczenie indukcyjne + podtrzymujące - 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu), decyzja o leczeniu w czasie 2. i 3. roku terapii powinna być oparta na bilansie korzyści i utrudnień dla chorego oraz kosztów leczenia [304].

Uwzględniając wytyczne opracowane przez ekspertów klinicznych oraz praktykę kliniczną w Polsce jako komparatory dla analizowanej interwencji wnioskowanej którą jest podanie produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego], w schemacie podania indukcyjnego z następującym leczeniem podtrzymującym wybrano:

- zastosowanie innych szczepów BCG,
- brak leczenia (tylko obserwacja pacjentów),

- zastosowanie immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego (przez okres 6 tygodni) [290].

Odszukane pierwotne badania dotyczące zastosowania szczepu BCG-RIVM w analizowanym wskazaniu pozwoliły na przeprowadzenie bezpośredniego porównania tylko z jednym z wybranych komparatorów (innym szczepem BCG – BCG-Tice) na podstawie wyników randomizowanego badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]. Wyniki tego badania pokazały, że terapia indukcyjna BCG-RIVM prowadzi do istotnego statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenia ryzyka nawrotu w porównaniu do leczenia indukcyjnego BCG-Tice w populacji chorych z rakiem brodawczakowatym, bez wykazania znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby [18]-[26]. Należy podkreślić, że wiarygodność wyników powyższego porównania jest średnia, dotyczy bowiem tylko jednego punktu końcowego analizowanego w jednym badaniu. W literaturze i pośród ekspertów klinicznych przyjmuje się, że efektywność kliniczna poszczególnych szczepów BCG w leczeniu uzupełniającym raka pęcherza moczowego jest porównywalna [15], [312], [313], [314]. Autorzy niektórych wytycznych klinicznych wskazują wprawdzie na pewne różnice w skuteczności poszczególnych szczepów BCG, jednak dotychczasowe dane nie pozwalają na jednoznaczne wykazanie przewagi któregośkolwiek szczepu BCG nad innymi w immunoterapii BCG pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, z uwagi na brak prawidłowo przeprowadzonych badań na dużych grupach chorych [6], [75], [304], [307]. Badaniem które sugeruje wpływ rodzaju zastosowanego szczepu BCG na skuteczność leczenia jest opublikowana w 2016 roku retrospektywna analiza 2 099 pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego w stadium pT1G3 (chorzy wysokiego ryzyka) leczonych szczepem Tice lub Connaught [305]. Wyniki tego badania wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy chorymi leczonymi obydwojoma szczepami BCG w zakresie ryzyka nawrotu. Obserwowane różnice były jednak zależne od stosowania rodzaju terapii uzupełniającej – szczep Connaught wykazywał przewagę nad Tice kiedy stosowano tylko leczenie indukcyjne, odwrotną zależność obserwowano jeśli stosowana była terapia podtrzymująca [305]. Podsumowując, powyższe wyniki sugerują, że mogą istnieć różnice pomiędzy efektywnością terapii uzupełniającej BCG w zależności od szczepu bakterii, jednak jak dotąd nie zostały one potwierdzone żadnymi wiarygodnymi badaniami klinicznymi, stąd eksperci kliniczni nie wyróżniają w swoich rekomendacjach żadnego konkretnego szczepu BCG [75], [304].

Wyniki pozostałych zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania szczepu BCG-RIVM, wykazały, że po leczeniu uzupełniającym nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego ryzyko nawrotu wynosiło od 25% do 53% podczas gdy ryzyko progresji od 0% do 12% w analizowanych okresach obserwacji [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34]. Należy jednak podkreślić, że metodyka uwzględnionych badań różniła się znacznie od siebie, a leczenie podtrzymujące BCG-RIVM zastosowano tylko w jednym badaniu RCT [34]. Odsetek pacjentów, u których raportowano nawrót lub progresję choroby po leczeniu uzupełniającym BCG-RIVM w badaniach nierandomizowanych (w których stosowano leczenie indukcyjne wraz z podtrzymującym) mieścił się w zakresie raportowanym

w badaniach randomizowanych [35], [36].

Podsumowując, leczenie uzupełniające szczepem BCG-RIVM charakteryzuje się wysoką skutecznością leczenia, porównywalną z innym szczepem BCG oraz z chemioterapią dopęcherzową (która stanowiła jedyny komparator w zidentyfikowanych badaniach RCT [27]-[31], [32]-[33]) przy zachowaniu profilu bezpieczeństwa porównywalnego do innych szczepów BCG. Niewielka liczba badań, w których stosowano szczep BCG-RIVM, uniemożliwiła jego porównanie z dwoma innymi wybranymi komparatorami (brakiem leczenia - tylko obserwacja pacjentów oraz zastosowaniem immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego - przez okres 6 tygodni). Jak podkreślono w jednym z badań, pomimo iż BCG-RIVM jest trzecim co do częstości zastosowania szczepem BCG na świecie (po szczepach Tice i Connaught), jest też jednym z najrzadziej wykorzystywanych szczepów w badaniach klinicznych [36].

Brak badań porównujących immunoterapię BCG-RIVM z brakiem interwencji należy tłumaczyć faktem, że skuteczność i bezpieczeństwo leczenia uzupełniającego BCG w analizowanym wskazaniu zostało wykazane we wcześniejszych badaniach w których stosowano inne, wyprowadzone wcześniej szczepy BCG np. Connaught i Tice [15]. Wyniki pierwszego badania potwierdzającego skuteczność analizowanego schematu terapeutycznego opublikowano już w 1976 roku [316], a wyniki te potwierdzono w licznych dalszych badaniach zarówno randomizowanych jak i obserwacyjnych, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów i z długim okresem obserwacji [317].

W związku z brakiem możliwości porównania szczepu BCG-RIVM z brakiem interwencji i samym leczeniem indukcyjnym, a jednocześnie brakiem wiarygodnych dowodów klinicznych sugerujących różnice w skuteczności leczenia pomiędzy szczepami BCG, zdecydowano oprzeć powyższe porównania o badania w których stosowano inne niż BCG-RIVM szczepy BCG. Na potrzeby powyższych porównań odnaleziono:

- 8 badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji (brak stosowania terapii uzupełniającej BCG) [43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61],
- 8 badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii uzupełniającej (leczenie podtrzymujące) BCG względem braku interwencji – w badaniach tych randomizacja następowała po ukończeniu leczenia BCG w ramach indukcji u wszystkich pacjentów [62], [63], [64], [65], [66],
- 4 badania RCT pozwalające na bezpośrednie porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG [67], [68], [69], [70].

Dodatkowo, zdecydowano też o uwzględnieniu wyników badania w którym porównano 3-letnią terapię podtrzymującą BCG względem rocznej terapii podtrzymującej BCG [71]-[73].

Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że zastosowanie zabiegu TURBT z następującą dopęcherzową immunoterapią uzupełniającą BCG jest istotnie statystycznie skuteczniejsze niż zastosowanie samego zabiegu TURBT bez dodatkowej interwencji u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka. Bazując na długoterminowych wynikach badania, w którym okres obserwacji wynosił do 15 lat, w wyniku zastosowanej terapii uzupełniającej BCG obserwowano istotne statystycznie ($p < 0,05$): wydłużenie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od nawrotu oraz przeżycia wolnego od progresji, w porównaniu do braku interwencji po zabiegu TURBT [55]-[61]. Wyniki praktycznie wszystkich włączonych badań potwierdzają, że dopęcherzowa terapia uzupełniająca BCG jest znamienne statystycznie skuteczniejsza od braku interwencji po zabiegu TURBT w zapobieganiu nawrotom choroby, w analizowanej populacji [46]-[49], [55]-[61], [43], [53], [50], [51]-[52], [54]. Wyniki dotyczące redukcji ryzyka progresji w wyniku zastosowanego leczenia BCG są niejednoznaczne, gdyż nie we wszystkich analizowanych badaniach wykazano istotność statystyczną różnic pomiędzy grupami (terapia BCG vs brak interwencji). Również w populacji pacjentów z rakiem *in situ* wykazano znamienne statystycznie przewagę leczenia BCG nad jego brakiem [56].

Wyniki uwzględnione w badaniach RCT, w których randomizacja następowała po zastosowaniu leczenia indukcyjnego u wszystkich pacjentów [62], [63], [64], [65], [66], wskazują na mniejsze (i w części badań nieistotne statystycznie) różnice pomiędzy leczeniem BCG a jego brakiem. Wyniki te wskazują, że już samo leczenie indukcyjne BCG poprawia długoterminowe rokowania chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Ponadto, należy pamiętać, że w badaniach, w których wcześniej stosowano leczenie indukcyjne u wszystkich chorych, do fazy randomizowanej włączano pacjentów z lepszym rokowaniem (odpowiadających na leczenie BCG, u których nie wystąpił nawrót w okresie kilku miesięcy od zakończenia indukcji), a więc chorych którzy mogli uzyskiwać lepsze wyniki od pacjentów randomizowanych do badań bez wcześniejszego leczenia indukcyjnego BCG [62], [63], [64], [65], [66].

Również wyniki zidentyfikowanych meta-analiz potwierdzają, że TURBT w połączeniu z dopęcherzową terapią uzupełniającą BCG istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu do samego zabiegu TURBT, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego (stadium Ta i T1) [1]-[2], [3], [4]. Wyniki jednej z meta-analiz potwierdzają również, że dopęcherzowa terapia uzupełniająca BCG istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko progresji po zabiegu TURBT w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Tym samym terapia uzupełniająca BCG powinna być leczeniem z wyboru wobec pacjentów z rakiem brodawczakowatym wysokiego i pośredniego ryzyka oraz chorych z rakiem *in situ* [6].

Heterogeniczność wyników zidentyfikowanych badań pierwotnych porównujących terapię indukcyjną + podtrzymującą BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG uniemożliwiła przeprowadzenie

agregacji odszukanych wyników. W jednym z 4 analizowanych badań RCT wykazano istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka nawrotu i wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu wskutek zastosowania 18-miesięcznego leczenia podtrzymującego względem 6-tygodniowej indukcji [68]. Wyniki pozostałych prób klinicznych wskazują na trend w kierunku redukcji ryzyka nawrotu i progresji choroby wskutek zastosowania leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG względem samego leczenia indukcyjnego [67], [69], [70]. Dodatkowo, aktualizacja wyników meta-analizy Zhu i wsp. 2013 [5] przeprowadzona przez autorów analizy klinicznej wykazała, że zastosowanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samej indukcji BCG prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.

Wyniki zidentyfikowanej meta-analizy potwierdzają, że najbardziej optymalnym i prowadzącym do uzyskania najlepszych efektów terapeutycznych schematem stosowania BCG jest podawanie leku w standardowym dawkowaniu podczas terapii podtrzymującej (pod względem dobrej tolerancji leczenia) [5]. Choć optymalny schemat immunoterapii BCG nie jest jednoznacznie ustalony, powszechnie uznaje się, że korzystniejsza jest terapia podtrzymująca BCG (w jakimkolwiek schemacie) niż jej brak. Potwierdzają to zalecenia ekspertów klinicznych [308], [309], [307], [310]. Istotne jest również uwzględnienie kosztów terapii oraz profilu bezpieczeństwa stosowania dopęcherzowego BCG. Konieczne jest również określenie populacji, która w największym stopniu skorzysta z immunoterapii BCG. Wyniki badania o akronimie EORTC 30962 [71]-[73], przeprowadzonego na dużej grupie pacjentów, wskazują, że wydłużenie terapii uzupełniającej z 1. roku do 3 lat jest znamienne skuteczne w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu jedynie w subpopulacji pacjentów wysokiego ryzyka. W odniesieniu do chorych pośredniego ryzyka, wydłużenie leczenia uzupełniającego z roku czasu do 3 lat, nie prowadziło do istotnej statystycznie poprawy skuteczności leczenia [71]-[73].

Wyniki dotyczące wpływu zastosowanej dawki BCG na skuteczność i bezpieczeństwo terapii są heterogenne. Wyniki meta-analiz wskazują na: wyższą skuteczność i gorszy profil bezpieczeństwa pełnodawkowej terapii BCG [7], lub porównywalną skuteczność przy gorszym [8] lub porównywalnym [9] profilu bezpieczeństwa pełnej dawki BCG w porównaniu z niepełnymi dawkami leku. Wynik włączonego do analizy klinicznej badania RCT również sugeruje, że niższa dawka BCG może obniżyć skuteczność leczenia uzupełniającego [71].

Profil bezpieczeństwa szczepu BCG-RIVM i BCG-Tice wykazany w badaniu RCT był porównywalny [18]-[26], co zgodne jest z wynikami innego nierandomizowanego badania, wskazującego na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie najczęstszych raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych pomiędzy różnymi szczepami BCG (RIVM, Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur) [41]-[42]. Analiza profilu bezpieczeństwa oparta na wynikach randomizowanych badań klinicznych wykazała, że

podczas leczenia BCG-RIVM bakteryjne i chemiczne zapalenie pęcherza moczowego występowało u odpowiednio 12%-26% i 19%-72% chorych, podczas gdy ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane u 18%-52% pacjentów. Konieczność zaprzestania leczenia z powodu działań/zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii uzupełniającej BCG-RIVM dotyczyła 2%-8% chorych [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34].

Porównanie profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego BCG względem braku interwencji nie było możliwe, gdyż w zidentyfikowanych badaniach nie raportowano profilu bezpieczeństwa w grupach kontrolnych. W populacji pacjentów leczonych BCG najczęściej występowały objawy ze strony pęcherza moczowego: objawy zapalenia pęcherza moczowego, częstomocz, bolesne oddawanie moczu, krwiomocz. W populacji mężczyzn obserwowano zapalenie jąder/najądrza i prostaty. Do ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania BCG należały najczęściej: gorączka i objawy grypopodobne oraz złe samopoczucie/osłabienie. Dokładna częstość występowania poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych jest trudna do oszacowania ze względu na duże rozbieżności odnośnie raportowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach, wynikające zarówno z różnic w metodologii badań, jak również braku precyzyjnych definicji analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa [43], [44], [48], [50], [51], [53], [54], [55], [62], [66]. Na podstawie meta-analizy włączonych do niniejszej analizy klinicznej badań stwierdzono, że terapia podtrzymująca BCG wiąże się z pogorszeniem profilu bezpieczeństwa terapii – raportowano istotne statystycznie zwiększenie ryzyka: rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń/działania niepożądanych, gorączki, bolesnego oddawania moczu, częstomoczu [67], [68], [69], [70] względem samego leczenia indukcyjnego BCG. Wyniki te zgodne są z wnioskowaniem autorów opracowań wtórnych, którzy wykazali istotne statystycznie zwiększenie częstości wystąpienia zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych zdarzeń/działania niepożądanych podczas leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG względem samego indukcyjnego BCG [5].

Dodatkowo, podczas immunoterapii BCG mogą wystąpić pewne charakterystyczne działania/zdarzenia niepożądane, do których należą: zdarzenia miejscowe, takie jak zapalenie pęcherza, ziarniniakowe zapalenie gruczołu krokowego, przykurcz pęcherza i niedrożność moczowodów oraz potencjalnie zagrażające życiu ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane takie jak: wysoka gorączka, reakcje alergiczne, posocznica, ziarniniakowi zapalenie wątroby i gruźlica płuc [76], [77], [78].

Podsumowując, pomimo iż terapia uzupełniająca BCG wiąże się z ryzykiem występowania działań/zdarzeń niepożądanych, jak podkreślono w wytycznych Polskiego Towarzystwa Urologicznego poważne działania/zdarzenia niepożądane występujące podczas immunoterapii BCG pojawiają się u <5% pacjentów i dają się skutecznie leczyć w niemal wszystkich przypadkach [75].

Zgodnie z opinią 4 ankietowanych ekspertów klinicznych, w polskich ośrodkach urologicznych, szczep BCG-RIVM stosowany jest u 100% pacjentów leczonych w ramach terapii uzupełniającej nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego [318]-[321]. Krajowe badanie ankietowe obejmujące 223 polskie ośrodki urologiczne wykazało, że w Polsce w analizowanym wskazaniu zdecydowana większość pacjentów leczona jest szczepem BCG-RIVM (60,7%), pozostali chorzy otrzymywali szczep Moreau (26,2%) [322]. Oznacza to, że szczep BCG-RIVM jest znacznie szerzej znany i stosowany w immunizacji pęcherza moczowego niż szczep Moreau.

Produkt leczniczy BCG-medac® (szczep BCG-RIVM) zawiera fiolkę z proszkiem oraz system do rekonstrukcji i podawania. System ten pozwala na rozpuszczenie proszku i umieszczenie go w worku bez kontaktu z otoczeniem, co nie tylko minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia roztworu ale również chroni osobę przygotowującą roztwór przed kontaktem z bakteriami BCG. Nie ma na rynku innego produktu wyposażonego w taki zestaw, który umożliwiłby bez ryzyka kontaminacji podawanie BCG w każdym ambulatorium [74], [326].

Przewagą produktu leczniczego BCG-medac® (szczep BCG-RIVM) nad drugim stosowanym w Polsce szczepem BCG-Moreau (produkt leczniczy Onco-BCG 100®) jest również znana liczba żywych prątków BCG w pojedynczej dawce. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, BCG-medac® zawiera nie mniej niż 2×10^8 i nie więcej niż 3×10^9 żywych prątków BCG szczep RIVM [74], a więc ilość żywych prątków zawarta jest w określonym przedziale wartości. Natomiast według ChPL Onco-BCG 100®, jedna ampułka zawiera co najmniej 3×10^8 żywych prątków szczepu Moreau [323]. Jest to sytuacja dość wyjątkowa, gdy wytwórca produktu zawierającego żywe prątki do stosowania dopęcherzowego nie określa górnej liczby prątków w pojedynczej dawce biologicznego produktu. Powszechnie stosowane w Europie i na świecie produkty: BCG-medac [74], Onco-Tice [324], ImuCyst [325], określają zarówno dolną jak i górną granicę zawartości prątków, wyrażoną ilościowo lub w CFU (ang. *colony forming units*). Brak takiej informacji oznacza niewiadomą liczbę górnej granicy prątków, co związane jest z niepewnością dotyczącą bezpieczeństwa stosowania takiego preparatu. Ponieważ zmniejszenie dawki leku zawierającego BCG zmniejsza toksyczność leczenia [317], a działania/zdarzenia niepożądane ulegają nasileniu proporcjonalnie do liczby dawek [74], można podejrzewać większe ryzyko potencjalnej toksyczności w przypadku podania zbyt dużej liczby prątków BCG.

Uwzględnione w niniejszej analizie klinicznej badania były w większości badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA według klasyfikacji doniesień naukowych), niezamaskowanymi [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34], [43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71]-[73]. W większości badań nie podano podejścia do testowanej hipotezy (*superiority* lub *non-inferiority*). Wiarygodność tych badań oceniano jako wysoką, a ich ocenę zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook

przedstawiono w rozdziale 12.6. Wiarygodność retrospektywnego badania obserwacyjnego z grupą kontrolną w skali NOS określono jako wysoką [35], natomiast badania jednoramienne lub opisy serii przypadków w skali NICE uzyskały od 3 do 6 punktów [36], [37]-[38], [39], [40], [41]-[42].

W badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania oceniano istotne klinicznie, pierwszorzędowe punkty końcowe do których należało przeżycie całkowite, ryzyko zgonu, przeżycie wolne od nawrotu i progresji oraz ryzyko nawrotu i progresji. Okres obserwacji we włączonych badaniach był wystarczająco długi aby można było wykazać założone efekty kliniczne. Średni okres obserwacji wynosił zwykle od kilkunastu miesięcy do kilku lat (w jednym z badań raportowano wyniki dla 15-letniego okresu obserwacji) [55]-[61].

Dawka BCG stosowana z zidentyfikowanych badaniach była podawana w różnych jednostkach, co utrudnia porównanie analizowanych schematów. Standardowo podawaną jednostką dopęcherzowo stosowanego BCG jest 81 mg suchej masy lub 120 mg mokrej masy, choć precyzyjnie powinno się podawać również liczbę CFU (ang. *colony forming unit* - jednostka tworząca kolonię). W zidentyfikowanych badaniach dawki BCG raportowane były zarówno jako wartości CFU, jak i wartości suchej i mokrej masy, zależnie od badania (należy mieć na względzie fakt, że zidentyfikowane badania prowadzone były w przedziale czasowym obejmującym 30 lat, stąd duże różnice w raportowaniu danych). Ponieważ istnieją dowody sugerujące niższą skuteczność kliniczną leczenia niepełnymi dawkami BCG [7], w niniejszej analizie nie uwzględniano badań, w których BCG stosowano w dawkach niższych od zalecanych (np. 1/3 lub 2/3 dawki), ponieważ taki schemat dawkowania jest traktowany jako schemat eksperymentalny, wynikający często z braków szczepionki BCG, które przez pewien czas miały miejsce. We wszystkich badaniach lek podawano dopęcherzowo w postaci wlewk (które zwykle podawane były na okres 2 godzin), a więc zgodnie z zalecanym sposobem podawania. W niektórych badaniach BCG podawano równocześnie przezskórnie/śródkórnio, ponieważ jednak wyniki dotychczasowych badań wskazują, że jednoczesne śródkórne lub przezskórne podania BCG wraz z wlewkami dopęcherzowymi nie poprawiają skuteczności leczenia [10], uznano że podania te nie stanowią przeciwwskazania do włączenia badań do analizy. Schemat leczenia podtrzymującego również był heterogenny we włączonych badaniach, należy jednak podkreślić, że nadal nie ma ustalonego najkorzystniejszego schematu dawkowania BCG w ramach leczenia podtrzymującego [74].

Interwencję wnioskowaną w niniejszej analizie stanowi zastosowanie szczepu BCG-RIVM w ramach leczenia indukcyjnego i podtrzymującego. Z uwagi na możliwość porównania wnioskowanej interwencji tylko z jednym wybranym komparatorem (innym szczepem BCG) oraz potencjalny brak różnic pomiędzy szczepami BCG w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, porównania z dwoma pozostałymi komparatorami przeprowadzono w oparciu o wyniki badań dotyczących innych niż BCG-RIVM szczepów BCG.

Zatem, należy założyć, że reprezentatywność interwencji w badaniach włączonych do niniejszej analizy klinicznej była umiarkowana i zgodna z rejestracją do stosowania w analizowanym wskazaniu klinicznym.

Populacja pacjentów włączonych do analizowanych badań obejmowała chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka, poddanych immunoterapii uzupełniającej. W nielicznych badaniach nie istniała pewność czy nie zakwalifikowano też chorych niskiego ryzyka [18]-[26], [27]-[31], [46]-[49], [55]-[61], [53], [50], [51]-[52], [54], gdyż nie podano szczegółowych kryteriów klasyfikacji chorych do badania. Można jednak uznać, że populacja oceniana w badaniach włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leczenia uzupełniającego BCG w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na wysoką reprezentatywność populacji i umiarkowaną interwencję.

Najpoważniejszym ograniczeniem niniejszej analizy klinicznej jest brak zidentyfikowania badań pozwalających na porównanie terapii indukcyjnej względem indukcyjnej + podtrzymującej z zastosowaniem BCG-RIVM oraz immunoterapii BCG-RIVM vs brak interwencji. Heterogeniczność włączonych do analizy badań w zakresie schematu podań, charakterystyki pacjentów, okresu leczenia i obserwacji, postępowania z pacjentami w momencie nawrotu choroby, liczebności grup, definicji punktów końcowych oraz oceny stadium zaawansowania/złośliwości choroby determinującej przydział do grup ryzyka uniemożliwiła przeprowadzenie meta-analizy wyników.

Podsumowując, terapia uzupełniająca BCG powinna być leczeniem z wyboru wobec pacjentów z rakiem brodawczakowatym wysokiego i pośredniego ryzyka oraz chorych z rakiem *in situ*, ze względu na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu i progresji choroby. Najkorzystniejsze efekty kliniczne uzyskiwane są w przypadku zastosowania BCG w leczeniu indukcyjnym z następującym leczeniem podtrzymującym, którego czas trwania powinien być uzależniony od tolerancji leczenia oraz uwzględniać grupę ryzyka pacjenta. Wobec chorych wysokiego ryzyka zalecana jest 3-letnia terapia podtrzymująca, podczas gdy chorzy pośredniego ryzyka powinni otrzymywać leczenie BCG przez 1 rok. Brak jak dotąd pewnych dowodów klinicznych wskazujących na przewagę któregośkolwiek szczepu BCG nad innymi w analizowanym wskazaniu. Zidentyfikowane wyniki badań wskazują na wysoką skuteczność leczenia uzupełniającego z zastosowaniem szczepu BCG-RIVM, potwierdzoną wynikami zarówno badań RCT jak i badań nierandomizowanych. Profil bezpieczeństwa terapii jest

udokumentowany licznymi badaniami i dobrze poznany, a odpowiednie monitorowanie chorych pozwala na uniknięcie poważnych zdarzeń/działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas dopęcherzowej immunoterapii BCG. Dodatkowo, produkt leczniczy BCG-medac® (szczep BCG-RIVM) wyposażony jest w innowacyjny system podawania leku, który umożliwi wykonanie dopęcherzowych wlewek BCG w każdym ambulatorium, bez ryzyka kontaminacji.

8. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej był brak możliwości przeprowadzenia porównania wnioskowanej interwencji (immunoterapia BCG-RIVM) ze wszystkimi wybranymi komparatorami – porównanie było możliwe jedynie dla BCG-RIVM vs inny szczep BCG-Tice (nie odnaleziono badań pozwalających na porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej vs sama indukcja BCG-RIVM oraz leczenia BCG-RIVM vs brak interwencji). Nie udało się odszukać badań pozwalających na bezpośrednie porównanie leczenia uzupełniającego BCG-RIVM z innym niż BCG-Tice szczepem bakterii Bacillus Calmette-Guérin.

Nie istniała również możliwość przeprowadzenia meta-analizy wyników zidentyfikowanych badań w zakresie skuteczności klinicznej, ze względu na wysoką heterogeniczność w odniesieniu do metodyki (schemat podań, droga podania, charakterystyka pacjentów, okres leczenia i obserwacji, postępowanie z pacjentami w momencie nawrotu choroby, liczebność grup, definicja punktów końcowych oraz definicja stadium zaawansowania/złośliwości choroby determinująca przydział do grup ryzyka). Dodatkowo, w większości badań nie podano pełnych informacji na temat tego jak definiowano pacjentów odciętych oraz jak byli leczeni chorzy w momencie nawrotu, nie raportowano punktów końcowych typu ang. *time to event* takich jak: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, wyniki dotyczące przeżycia wolnego od nawrotu w części publikacji przedstawiono jedynie w postaci wartości p dla różnicy pomiędzy grupami. Stosowane dawki BCG były podawane w postaci mg suchej/mokrej masy lub jako liczba jednostek tworzących kolonię (CFU), co utrudniało porównanie dawek stosowanych w poszczególnych badaniach.

Ograniczenia badań włączonych do analizy klinicznej

Ograniczenia badań w których stosowano terapię uzupełniającą BCG-RIVM:

badania RCT:

- porównywano leczenie BCG ze schematami terapeutycznymi nie wybranymi na komparatory dla wnioskowanej interwencji [27]-[31], [32]-[33], [34],

- brak jasności czy z badań wykluczano pacjentów niskiego ryzyka [18]-[26], [27]-[31],
- brak podania według jakiej klasyfikacji oceniano stopień złośliwości guza [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34],
- zastosowanie tylko leczenia indukcyjnego BCG-RIVM [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33],
- brak definicji wszystkich analizowanych punktów końcowych [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34],
- brak analizy wyników w populacji ITT [18]-[26], [27]-[31], [34],
- badanie [34] – niewielka liczebność próby, w jednej z grup stosowano równoczesne leczenie śródskórne BCG-RIVM, schemat terapii podtrzymującej nie w pełni zgodny z ChPL BCG-medac® [74],

badania non-RCT:

- badania [37]-[38], [39], [40], [41]-[42] dotyczyły jedynie oceny bezpieczeństwa stosowania szczepu BCG-RIVM w analizowanym wskazaniu,
- w badaniach porównywano leczenie BCG-RIVM ze schematami terapeutycznymi nie wybranymi na komparatory dla wnioskowanej interwencji [35],
- brak jasności czy z badań wykluczano pacjentów niskiego ryzyka [39], [41]-[42], [40],
- brak podania według jakiej klasyfikacji oceniano stopień złośliwości guza [39], [37]-[38], [41]-[42], [40],
- zastosowanie tylko leczenia indukcyjnego BCG-RIVM [39], [37]-[38],
- brak definicji wszystkich analizowanych punktów końcowych [35], [36], [39], [41]-[42],
- niska/umiarkowana liczebność próby [36], [39], [37]-[38], [40],
- badanie [35] – włączono tylko chorych w stadium T1G3, umiarkowana liczebność próby, brak oceny profilu bezpieczeństwa, schemat terapii podtrzymującej nie w pełni zgodny z ChPL BCG-medac® [74],
- BCG-RIVM podawane dopęcherzowo i śródskórnie [39], [37]-[38],
- brak podania schematu leczenia BCG [41]-[42], [40].

Ograniczenia badań w których stosowano terapię uzupełniającą innym niż RIVM szczepem BCG:

W badaniach dotyczących porównania terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji, w których randomizacja następowała po zakończeniu leczenia indukcyjnego, przydział losowy do grup następował w różnym okresie od zakończenia leczenia indukcyjnego (od 4 tygodni do 6 miesięcy), a w okresie do randomizacji w niektórych badaniach dozwolone było zastosowanie kolejnego cyklu leczenia BCG w przypadku nawrotu choroby.

Ograniczenia poszczególnych badań zostały opisane poniżej:

- brak jasności czy z badań wykluczano pacjentów niskiego ryzyka [46]-[49], [55]-[61], [53], [50], [51]-[52], [54],
- brak podania według jakiej klasyfikacji oceniano stopień złośliwości guza [43], [53], [50],

- [54], [62], [63], [65], [66], [68], [69], [70],
- randomizacja do grup po zakończeniu leczenia indukcyjnego [62], [63], [64], [65], [66],
 - brak porównania profilu bezpieczeństwa terapii w grupach wyodrębnionych po randomizacji [62], [63], [64], [65],
 - zastosowanie tylko leczenia indukcyjnego BCG [46]-[49], [55]-[61],
 - brak definicji wszystkich analizowanych punktów końcowych [46]-[49], [55]-[61], [43] [70], [53], [44]-[45], [50], [51]-[52], [54], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70],
 - brak analizy wyników w populacji ITT [46]-[49], [44]-[45], [63], [64], [68], [69],
 - brak definicji w jakiej populacji oceniano skuteczność (czy była to populacja ITT czy inna) [43], [51]-[52],
 - niewielka/umiarkowana liczebność próby [46]-[49], [55]-[61], [53], [44]-[45], [50], [51]-[52], [54], [63], [64], [65], [66], [68], [69], [70],
 - równoczesne leczenie przezskórne [46]-[49], [55]-[61], [43], [62],
 - schemat terapii podtrzymującej nie w pełni zgodny z najnowszymi zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Urologicznego [304] - [43], [53], [44]-[45], [50], [51]-[52], [54], [63], [64], [66], [67], [69], [70],
 - do badania [55]-[61] włączano również chorych z inwazyjnym rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie (po doszczętnej resekcji zmian nowotworowych),
 - dodatkowa grupa pacjentów wyodrębniona w momencie randomizacji, w której stosowano leczenie nie stanowiące komparatora dla wnioskowanej interwencji [43], [53], [68],
 - w badaniu [53] BCG podawano już przed zabiegiem TURBT,
 - w badaniu [44]-[45] pacjenci wysokiego ryzyka przydzielani byli do leczenia BCG bez randomizacji, w związku z czym nie zostali uwzględnieni w analizach,
 - w badaniach [50], [63] terapia indukcyjna trwała 8 tygodni, w badaniu [54] nie stosowano terapii indukcyjnej przed podtrzymującą,
 - istnieje podejrzenie, że wyniki badania [51]-[52] zostały też opisane w badaniu [50],
 - w badaniu [54] przerwano randomizację do grupy kontrolnej z przyczyn etycznych (skuteczność terapii BCG),
 - do badania [63] włączano pacjentów, u których nowotwór był niemożliwy do całkowitej resekcji przez cewkowej (TURBT),
 - w badaniu [64] nie podano czy u pacjentów przeprowadzono zabieg TURBT przed rozpoczęciem terapii BCG,
 - w badaniu [65] pacjenci otrzymywali BCG w ramach leczenia terapeutycznego (u chorych nie przeprowadzono zabiegu TURBT przed podaniem BCG) przed randomizacją,
 - badania [68] i [70] zostały przedwcześnie zakończone (m. in. z powodu braku dostępności BCG),
 - w badaniu [69] pacjenci z rozpoznaniem nawrotu po indukcji zostali wykluczeni z dalszej części badania i nie uwzględnieni w analizach, ponadto nie podano informacji czy chorzy

poddani zostali zabiegowi TURBT.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do bieżącej analizy, co więcej wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią jedyne dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej technologii wnioskowanej.

9. WNIOSKI KOŃCOWE

A. Wyniki randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych potwierdzają wysoką skuteczność leczenia szczepem BCG-RIVM pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka. Bezpośrednie porównanie leczenia uzupełniającego BCG-RIVM z innym szczepem BCG-Tice wykazało istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka nawrotu w populacji chorych z rakiem brodawkowatym w wyniku terapii BCG-RIVM, bez wykazania znamienych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby. Profil bezpieczeństwa obydwu szczepów BCG był porównywalny w analizowanym wskazaniu.

B. Odsetek pacjentów, u których raportowano nawrót lub progresję choroby po leczeniu uzupełniającym BCG-RIVM w badaniach nierandomizowanych mieścił się w zakresie raportowanym w badaniach randomizowanych. Trzy i pięcioletnie przeżycie pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka (pierwotny guz w stadium T1G3) leczonych roczną terapią uzupełniającą BCG-RIVM wynosiło odpowiednio 100% i 92,7%.

C. Uwzględniając wynik nierandomizowanego badania dotyczącego porównania profilu bezpieczeństwa różnych szczepów BCG (szczep RIVM, Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur) można wnioskować o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem poszczególnych szczepów BCG w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej z zastosowaniem bakterii *Bacillus Calmette-Guérin*.

D. Uwzględniając badania RCT w których stosowano inne niż RIVM szczepy BCG, wykazano, że zastosowanie zabiegu TURBT z następującą dopęcherzową immunoterapią uzupełniającą BCG jest istotnie statystycznie skuteczniejsze w zapobieganiu nawrotom choroby niż zastosowanie samego zabiegu TURBT bez dodatkowej interwencji u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka.

E. Istotną statystycznie przewagę dopęcherzowej immunoterapii uzupełniającej BCG nad brakiem interwencji po zabiegu TURBT wykazano również w populacji pacjentów z rakiem *in situ* w odniesieniu

do braku klinicznych lub histopatologicznych dowodów na obecność raka *in situ* po roku badania.

F. Porównanie profilu bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji nie było możliwe, gdyż w randomizowanych badaniach pierwotnych nie raportowano ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupach kontrolnych. W populacji pacjentów leczonych BCG najczęściej występowały objawy ze strony pęcherza moczowego: objawy zapalenia pęcherza moczowego, częstomocz, bolesne oddawanie moczu, krwiomocz. W populacji mężczyzn obserwowano zapalenie jąder/najądrza i prostaty. Do ogólnoustrojowych działań/zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania BCG należały najczęściej: gorączka i objawy grypopodobne oraz złe samopoczucie/osłabienie.

G. Aktualizacja zidentyfikowanej meta-analizy wykazała, że zastosowanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samej indukcji BCG prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od nawrotu i przeżycia wolnego od progresji w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.

H. Przeprowadzona meta-analiza wyników badań RCT w zakresie bezpieczeństwa, wykazała korzystniejszy profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG względem leczenia indukcyjnego + podtrzymującego BCG w analizowanym wskazaniu.

I. W populacji pacjentów wysokiego (ale nie pośredniego) ryzyka wykazano wydłużenie przeżycia wolnego od nawrotu wskutek zastosowania 3-letniej terapii podtrzymującej BCG względem rocznej terapii BCG.

J. Działania/zdarzenia niepożądane w trakcie trwania leczenia bakteriami BCG występują często, ale są na ogół łagodne i mają charakter przemijający. Jednak z uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia ciężkich, ogólnoustrojowych zakażeń lub reakcji związanych z podaniem bakterii BCG, należy monitorować pacjentów podczas leczenia.

K. Wyniki zidentyfikowanych meta-analiz potwierdzają, że leczenie uzupełniające BCG jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne w zapobieganiu nawrotom choroby oraz redukcji ryzyka progresji u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego niż sam zabieg TURBT. Najbardziej optymalnym i prowadzącym do uzyskania najlepszych efektów terapeutycznych schematem stosowania BCG jest podawanie leku w standardowym dawkowaniu podczas terapii podtrzymującej (pod względem dobrej tolerancji leczenia).

10. BIBLIOGRAFIA

A. Opracowania wtórne

Meta-analizy

- [1] Shelley MD, Kynaston H, Court J i wsp. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001 Aug; 88(3):209-216.
- [2] Shelley MD, Court JB, Kynaston H i wsp. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 Bladder Cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (4): CD001986.
- [3] Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology.* 2006 Jun; 67(6): 1216-1223.
- [4] Pan J, Liu M, Zhou X. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer? An update and cumulative meta-analysis. *Front Med.* 2014 Jun; 8(2): 241-249.
- [5] Zhu S, Tang Y, Li K i wsp. Optimal schedule of bacillus calmette-guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of comparative studies. *BMC Cancer.* 2013 Jul 5; 13:332.
- [6] Sylvester RJ, van der MEIJDEN AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2002 Nov; 168(5): 1964-1970.
- [7] Atram A, Khadijah A, Yuri P i wsp. Effective dose and adverse effects of maintenance Bacillus Calmette-Gue'Rin in intermediate and high risk non-muscle invasive bladder cancer: a meta-analysis of randomized clinical trial. *Acta Med Indones.* 2014 Oct; 46(4): 298-307.
- [8] Zeng S, Yu X, Ma C i wsp. Low-Dose Versus Standard Dose of Bacillus Calmette-Guerin in the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec; 94(49): e2176.
- [9] Qin X, Wu K, Xie L i wsp. Reduced dose of Bacillus Calmette-Guérin versus full dose of Bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer after transurethral resection bladder tumor: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med J (Engl).* 2014; 127(22): 3970-3974.

Przeglądy systematyczne

- [10] Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer: a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev.* 2010 May; 36(3):195-205.
- [11] Weizer AZ, Tallman C, Montgomery JS. Long-term outcomes of intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol.* 2011 Feb; 29(1): 59-71.
- [12] Yates DR, Rouprêt M. Failure of bacille Calmette-Guérin in patients with high risk non-muscle-invasive bladder cancer unsuitable for radical cystectomy: an update of available treatment options. *BJU Int.* 2010 Jul; 106(2): 162-167.
- [13] Gontero P, Bohle A, Malmstrom PU i wsp. The role of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2010 Mar; 57(3): 410-429.
- [14] Kim JC, Steinberg GD. The limits of bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 2001 Mar; 165(3): 745-756.
- [15] Gan C, Mostafid H, Khan MS i wsp. BCG immunotherapy for bladder cancer--the effects of substrain differences. *Nat Rev Urol.* 2013; 10(10): 580-588.
- [16] Patel SG, Cohen A, Weiner AB i wsp. Intravesical therapy for bladder cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Apr; 16(6): 889-901.
- [17] Ehdai B, Sylvester R, Herr HW. Maintenance bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a critical evaluation of the evidence. *Eur Urol.* 2013 Oct; 64(4): 579-585.

B. Badania pierwotne

Badania pierwotne w których stosowano szczep BCG-RIVM

- [18] Witjes WP, van der Meijden PM, Roos EP i wsp. BCG-RIVM versus BCG-Tice versus mitomycin-C in superficial bladder cancer. Rationale, design, and interim analysis of the trial of the South-East Cooperative Urological Group, The Netherlands. *Prog Clin Biol Res.* 1992; 378: 59-67.
- [19] van der Meijden PM, Debruyne FM, Steerenberg PA i wsp. BCG-RIVM versus BCG-Tice versus mitomycin-C in superficial bladder cancer. Rationale and design of the trial of the Southeast Co-operative Urological Group, The Netherlands. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 310: 285-298.
- [20] Witjes JA, vd Meijden AP, Witjes WP i wsp. A randomised prospective study comparing intravesical instillations of mitomycin-C, BCG-Tice, and BCG-RIVM in pTa-pT1 tumours and primary carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South-East Cooperative Urological Group. *Eur J Cancer.* 1993; 29A(12): 1672-1676.
- [21] Vegt PD, Witjes JA, Witjes WP i wsp. A randomized study of intravesical mitomycin C, bacillus Calmette-Guerin Tice and bacillus Calmette-Guerin RIVM treatment in pTa-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 1995; 153(3 Pt 2): 929-933.
- [22] Witjes WP, Witjes JA, Oosterhof GO i wsp. Update on the Dutch Cooperative Trial: mitomycin versus bacillus Calmette-Guérin-Tice versus bacillus Calmette-Guérin RIVM in the treatment of patients with pTA-pT1 papillary carcinoma and carcinoma in situ of the urinary bladder. Dutch South East Cooperative Urological Group. *Semin Urol Oncol.* 1996; 14(1 Suppl 1): 10-16.
- [23] Van Gils-Gielen RJM, Debruyne FMJ, Witjes WPJ i wsp. Risk factors in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Urology* 1995; 45(4): 581-586.
- [24] Witjes JA, vd Meijden AP, Doesburg W i wsp. Influence of fibrin clot inhibitors on the efficacy of intravesical Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer. The Dutch Southeast Cooperative Urological Group. *Eur Urol.* 1993; 23(3): 366-370.
- [25] Smits G, Schaafsma E, Kiemeny L i wsp. Microstaging of pT1 transitional cell carcinoma of the bladder: identification of subgroups with distinct risks of progression. *Urology.* 1998; 52(6): 1009-1013; discussion 1013-1014.
- [26] Mulders PF, Meyden AP, Doesburg WH i wsp. Prognostic factors in pTa-pT1 superficial bladder tumours treated with intravesical instillations. The Dutch South-Eastern Urological Collaborative Group. *Br J Urol.* 1994; 73(4): 403-408.
- [27] DeBruyne FM, van der Meijden AP, Geboers AD i wsp. BCG (RIVM) versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer. First results of randomized prospective trial. *Urology.* 1988; 31(3 Suppl): 20-25.
- [28] Debruyne FM, van derMeijden AP and Franssen MP. BCG-(RIVM) versus mitomycin intravesical therapy in patients with superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South-East Collaborative Group. *Progress in clinical and biological research,* 1989, 303, 435-446.
- [29] Witjes JA, Debruyne FMJ, van der Meijden APM i wsp. Prospective randomized study of BCG-RIVM versus mitomycin C intravesical therapy in superficial bladder cancer. *Journal of Urology* 1994; 151: 233A.
- [30] DeBruyne FM, van der Meijden AP, Witjes JA i wsp. Bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin intravesical therapy in superficial bladder cancer. Results of randomized trial after 21 months of follow-up. *Urology.* 1992; 40 (Suppl 1): 11-15.
- [31] Witjes JA, v d Meijden AP, Collette L i wsp. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacille Calmette-Guérin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. EORTC GU Group and the Dutch South East Cooperative Urological Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. *Urology.* 1998; 52(3): 403-410.
- [32] Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H i wsp. Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2007; 52(4): 1123-1129.
- [33] Isbarn H., Budäus L., Pichlmeier U i wsp. Comparison of the effectiveness between long-term instillation of mitomycin C and short-term prophylaxis with MMC or bacille Calmette-Guérin. Study of patients with non-muscle-invasive urothelial cancer of the urinary bladder. *Urologe - Ausgabe A* 2008; 47(5): 608-615.

- [34] Witjes JA, Fransen MP, van der Meijden AP i wsp. Use of maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder cancer. Long-term follow-up of a randomized phase 2 study. *Urol Int.* 1993;51(2):67-72.
- [35] Cho IC, Kim EK, Joung JY i wsp. Adjuvant intravesical instillation for primary T1G3 bladder cancer: BCG versus MMC in Korea. *Anticancer Research* 2012 32: 4: 1493-1498.
- [36] Farah NB, Ghanem R, Amr M. Treatment efficacy and tolerability of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG)-RIVM strain: induction and maintenance protocol in high grade and recurrent low grade non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). *BMC Urol.* 2014 Jan 27; 14: 11.
- [37] Schreinemachers LM, van der Meijden AP, Wagenaar J i wsp. Intravesical and intradermal Bacillus Calmette-Guérin application. A phase I study to the toxicity of a Dutch Bacillus Calmette-Guérin preparation in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1988; 14(1): 15-21.
- [38] van der Meijden AP, Steerenberg PA, van Hoogstraaten IM i wsp. Immune reactions in patients with superficial bladder cancer after intradermal and intravesical treatment with bacillus Calmette-Guérin. *Cancer Immunol Immunother.* 1989; 28(4): 287-295.
- [39] Debruyne FM, van der Meijden AP, Schreinemachers LM i wsp. Intravesical and intradermal BCG-RIVM application: a toxicity study. *Prog Clin Biol Res.* 1985; 185B: 151-159.
- [40] Ströck V, Dotevall L, Sandberg T i wsp. Late bacille Calmette-Guérin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int.* 2011 May; 107(10): 1592-1597.
- [41] Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A i wsp. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1992 Mar; 147(3): 596-600.
- [42] Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L i wsp. Complications of Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complications. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 310: 335-355.

Badania RCT w których stosowano inny niż RIVM szczep BCG – porównanie terapia uzupełniająca vs brak interwencji

- [43] Krege S, Giani G, Meyer R i wsp. A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *Participating Clinics. J Urol.* 1996 Sep; 156(3): 962-966.
- [44] Pagano F, Bassi P, Milani C i wsp. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol.* 1991 Jul; 146(1): 32-35.
- [45] Pagano F, Bassi P, Milani C i wsp. Low-dose BCG-Pasteur strain in the treatment of superficial bladder cancer: preliminary results. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 310: 253-261.
- [46] Lamm DL, Thor DE, Harris SC i wsp. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol.* 1980 Jul; 124(1): 38-40.
- [47] Lamm DL, Thor DE, Winters WD i wsp. BCG immunotherapy of bladder cancer: inhibition of tumor recurrence and associated immune responses. *Cancer.* 1981 Jul 1; 48(1): 82-88.
- [48] Lamm DL, Thor DE, Stogdill VD i wsp. Bladder cancer immunotherapy. *J Urol.* 1982 Nov; 128(5): 931-935.
- [49] Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol.* 1985 Jul; 134(1): 40-47.
- [50] Melekos MD. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin prophylactic treatment for superficial bladder tumors: results of a controlled prospective study. *Urol Int.* 1990; 45(3): 137-141.
- [51] Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A i wsp. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urol.* 1993 Apr; 149(4): 744-748.
- [52] Melekos MD, Chionis HS, Paranychianakis GS i wsp. Intravesical 4'-epi-doxorubicin (epirubicin) versus bacillus Calmette-Guérin. A controlled prospective study on the prophylaxis of superficial bladder cancer. *Cancer.* 1993 Sep 1; 72(5): 1749-1755.

- [53] Ibrahim EH, Ghoneim MA, Nigam V i wsp. Prophylactic maltose tetrapalmitate and bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of recurrent superficial bladder tumors: preliminary report. *J Urol*. 1988 Sep; 140(3): 498-500.
- [54] D'Ancona CA, Netto Júnior NR, Claro JA i wsp. Oral or intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis in bladder carcinoma. *J Urol*. 1991 Mar; 145(3): 498-501.
- [55] Pinsky CM, Camacho FJ, Kerr D i wsp. Intravesical administration of bacillus Calmette-Guérin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder: report of a prospective, randomized trial. *Cancer Treat Rep*. 1985 Jan; 69(1): 47-53.
- [56] Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr i wsp. Effect of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) on carcinoma in situ of the bladder. *Cancer*. 1983 Apr 1; 51(7): 1323-1326.
- [57] Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr i wsp. Experience with intravesical bacillus Calmette-Guèrin therapy of superficial bladder tumors. *Urology*. 1985 Feb; 25(2): 119-123.
- [58] Herr HW, Laudone VP, Badalament RA i wsp. Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1988 Sep; 6(9): 1450-1455.
- [59] Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF i wsp. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 1995 Jun; 13(6): 1404-1408.
- [60] Herr HW. Tumour progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol*. 1997 Nov; 80(5): 762-765.
- [61] Cookson MS, Herr HW, Zhang Z-F i wsp. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: fifteen year outcome. *J Urol* 1997; 158: 62–68.
- [62] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD i wsp. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000 Apr; 163(4): 1124-1129.
- [63] Koga H, Ozono S, Tsushima T i wsp; BCG Tokyo Strain Study Group. Maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation for Ta, T1 cancer and carcinoma in situ of the bladder: randomized controlled trial by the BCG Tokyo Strain Study Group. *Int J Urol*. 2010 Sep; 17(9): 759-766.
- [64] Palou J, Laguna P, Millán-Rodríguez F i wsp. Control group and maintenance treatment with bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ and/or high grade bladder tumors. *J Urol*. 2001 May; 165(5): 1488-1491.
- [65] Akaza H, Hinotsu S, Aso Y i wsp. Bacillus Calmette-Guérin treatment of existing papillary bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Four-year results. The Bladder Cancer BCG Study Group. *Cancer*. 1995 Jan 15; 75(2): 552-559.
- [66] Badalament RA, Herr HW, Wong GY i wsp. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1987 Mar; 5(3): 441-449.

Badania RCT w których stosowano inny niż RIVM szczep BCG – porównanie terapia indukcyjna + podtrzymująca BCG vs terapia indukcyjna BCG/różne okresy trwania terapii podtrzymującej

- [67] Martínez-Piñeiro L, Portillo JA, Fernández JM i wsp. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guérin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol*. 2015 Aug; 68(2): 256-262.
- [68] Hinotsu S, Akaza H, Naito S i wsp. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guérin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2011 Jul; 108(2): 187-195.
- [69] Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP i wsp. Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. *J Urol*. 1987 Aug; 138(2): 295-298.
- [70] Gruenwald IE, Stein A, Rashcovitsky R i wsp. A 12 versus 6-week course of bacillus Calmette-Guerin prophylaxis for the treatment of high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 1997 Feb; 157(2): 487-491.

- [71] Oddens J, Brausi M, Sylvester R i wsp. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol.* 2013 Mar; 63(3): 462-472.
- [72] Brausi M, Oddens J, Sylvester R i wsp. Side effects of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in the treatment of intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder: results of the EORTC genito-urinary cancers group randomised phase 3 study comparing one-third dose with full dose and 1 year with 3 years of maintenance BCG. *Eur Urol.* 2014 Jan; 65(1): 69-76.
- [73] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00002990>, listopad 2016.

C. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

- [74] Charakterystyka Produktu Leczniczego BCG-medac®.
- [75] Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS). Polskie Towarzystwo Urologiczne 2013.
- [76] Huang TC. Management of complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in the treatment of bladder cancer. *Ann Pharmacother.* 2000 Apr; 34(4): 529-532.
- [77] Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S i wsp. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2006 Apr; 26(6): 481-488.
- [78] Koya MP, Simon MA, Soloway MS. Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol.* 2006 Jun; 175(6): 2004-2010.

D. Badania wykluczone

Opracowania wtórne

Przeglądy niesystematyczne

- [79] Hilton WM, Ercole B, Parekh DJ i wsp. Efficacy of combined intravesical immunotherapy and chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Jun; 11(6): 949-957.
- [80] Van Der Meijden AP, Sylvester R.J. BCG immunotherapy for superficial bladder cancer: An overview of the past, the present and the future. *EAU Update Series.* 2003 1(2): 80-86.
- [81] Mungan NA, Witjes JA. Bacille Calmette-Guérin in superficial transitional cell carcinoma. *Br J Urol.* 1998 Aug; 82(2): 213-223.
- [82] Sylvester RJ. Bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol.* 2011 Feb; 18(2): 113-120.
- [83] Debruyne FM, van der Meijden AP, Schreinemachers LM i wsp. BCG-RIVM intravesical immunoprophylaxis for superficial bladder cancer. *Prog Clin Biol Res.* 1988; 269: 511-524.
- [84] Debruyne FM, Witjes JA, vd Meijden AP. Intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG) in superficial bladder tumors. An overview. *Arch Esp Urol.* 1990; 43 Suppl 2: 133-138.
- [85] Brandau S, Suttman H. Thirty years of BCG immunotherapy for non-muscle invasive bladder cancer: a success story with room for improvement. *Biomed Pharmacother.* 2007 Jul; 61(6): 299-305.
- [86] Robinson MR. BCG in the management of superficial bladder cancer. *Prog Clin Biol Res.* 1985; 185B:161-166.
- [87] Clavel G1, Grados F, Lefauveau P i wsp. Osteoarticular side effects of BCG therapy. *Joint Bone Spine.* 2006 Jan; 73(1): 24-28.
- [88] Boyd LA. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for treating bladder cancer. *Urol Nurs.* 2003 Jun; 23(3): 189-91, 199; quiz 192.
- [89] Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. *Postgrad Med J.* 2002 Aug; 78(922): 449-454.
- [90] Bassi P. BCG (Bacillus of Calmette Guerin) therapy of high-risk superficial bladder cancer. *Surg Oncol.* 2002 Jun; 11(1-2): 77-83.
- [91] Lockyer CR, Gillatt DA. 200 BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *J R Soc Med.* 2001 Mar; 94(3): 119-123.

- [92] Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep; 31 Suppl 3: S86-90.
- [93] Turker P, Turkeri L. Treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory non-muscle invasive bladder cancer. *Arch Esp Urol*. 2013 Nov; 66(9): 833-40.
- [94] Herr HW, Morales A. History of bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: an immunotherapy success story. *J Urol*. 2008 Jan; 179(1):53-56.
- [95] Rischmann P, Desgrandchamps F, Malavaud B i wsp. BCG intravesical instillations: recommendations for side-effects management. *Eur Urol*. 2000; 37 Suppl 1: 33-36.
- [96] Alexandroff AB, Jackson AM, O'Donnell MA i wsp. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet*. 1999 May 15; 353(9165): 1689-1694.
- [97] Malmström P. Improved patient outcomes with BCG immunotherapy vs. chemotherapy - Swedish and worldwide experience. *Eur Urol*. 2000; 37 Suppl 1: 16-20.
- [98] Lamm DL. Preventing progression and improving survival with BCG maintenance. *Eur Urol*. 2000; 37 Suppl 1: 9-15.
- [99] Huben RP. Intravesical chemotherapy versus immunotherapy for superficial bladder cancer. *Semin Urol Oncol*. 1996 Feb; 14(1 Suppl 1): 17-22.
- [100] Akaza H. BCG treatment of existing Ta, T1 tumours or carcinoma in situ of the bladder. *Eur Urol*. 1995; 27 Suppl 1: 9-12.
- [101] Lamm DL. BCG in perspective: advances in the treatment of superficial bladder cancer. *Eur Urol*. 1995; 27 Suppl 1: 2-8.
- [102] Lamm DL. BCG in carcinoma in situ and superficial bladder tumors. *Prog Clin Biol Res*. 1988; 269: 497-510.
- [103] Pagano F, Bassi P, Milani C i wsp. BCG in superficial bladder cancer: a review of phase III European trials. *Eur Urol*. 1992; 21 Suppl 2: 7-11.
- [104] De Jager R, Guinan P, Lamm D i wsp. Long-term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical TICE bacillus Calmette Guerin. Overview analysis of six phase II clinical trials. *Urology*. 1991 Dec; 38(6): 507-513.
- [105] Kawai K, Miyazaki J, Joraku A i wsp. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine. *Cancer Sci*. 2013 Jan; 104(1): 22-27.
- [106] Chade DC, Shariat SF, Dalbagni G. Intravesical therapy for urothelial carcinoma of the urinary bladder: a critical review. *Int Braz J Urol*. 2009 Nov-Dec; 35(6): 640-650; discussion 651.
- [107] Sosnowski JT1. Complications of bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in superficial bladder cancer. *Compr Ther*. 1994; 20(12): 695-701.
- [108] Urdaneta G, Solsona E, Palou J. Intravesical Chemotherapy and BCG for the Treatment of Bladder Cancer: Evidence and Opinion *European Urology, Supplements* 2008 7(7): 542-547.
- [109] Jauhiainen K, Rintala E. Superficial urinary bladder cancer. Results from the Finnbladder studies and a review on instillation treatments. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 1993; 206: 31-38.
- [110] [No authors listed] Bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer: helpful packaging. *Prescrire Int*. 2014 Feb; 23(146): 41-42.
- [111] Schellhammer PF. BCG treatment of superficial transitional cell carcinoma. *Urology*. 1991; 37(5 Suppl): 16-18.
- [112] Bouffieux C. Intravesical adjuvant treatment in superficial bladder cancer. A review of the question after 15 years of experience with the EORTC GU group. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1991; 138: 167-177.
- [113] Talug C, Brown ET, Zaslau S i wsp. Use of Bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer: a review. *W V Med J*. 2009 May-Jun; 105(3): 17-19.
- [114] Lamm DL. Comparison of BCG with other intravesical agents. *Urology*. 1991; 37(5 Suppl): 30-32.
- [115] Witjes JA, vd Meijden AP, Debruyne FM. Use of intravesical bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: an overview. *Urol Int*. 1990; 45(3): 129-136.
- [116] van Lingen AV, Witjes JA. Current intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Oct; 13(10): 1371-1385.
- [117] Shah JB, Kamat AM. Strategies for optimizing bacillus Calmette-Guérin. *Urol Clin North Am*. 2013 May; 40(2): 211-218.
- [118] Herr HW. BCG therapy of superficial bladder tumors. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 303: 369-374.

- [119] Guinan P, Richardson C, Hanna M i wsp. BCG in the management of superficial bladder cancer. Prog Clin Biol Res. 1989; 303:447-453.
- [120] Shapiro A, Kadmon D, Catalona WJ i wsp. Immunotherapy of superficial bladder cancer. J Urol. 1982 Nov; 128(5): 891-894.
- [121] Pellicaan CHP, Beijnen JH. Intravesical BCG (oncoTICE, BCG-Medac, BCG- RIVM). Pharmaceutisch Weekblad 1992; 127(36): 921-923.
- [122] Lamm DL. Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Urol Clin North Am. 1992 Aug; 19(3): 565-572.
- [123] Robinson MR. The experience with intravesical BCG-immunotherapy in the management of superficial bladder cancer in the United Kingdom. Prog Clin Biol Res. 1989; 310: 147-151.
- [124] Friberg S. BCG in the treatment of superficial cancer of the bladder: a review. Med Oncol Tumor Pharmacother. 1993; 10(1-2): 31-36.
- [125] Lamm DL. BCG immunotherapy for transitional-cell carcinoma in situ of the bladder. Oncology (Williston Park). 1995 Oct; 9(10): 947-952, discussion 955-965.
- [126] Lamm DL. Optimal BCG treatment of superficial bladder cancer as defined by American trials. Eur Urol. 1992;21 Suppl 2: 12-16.

Protokół opracowania wtórnego

- [127] Djulbegovic M, Mhaskar R, Reljic T i wsp. Intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer: a networkmeta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD012275.

Brak analizowanej populacji

- [128] Swietek N, Waldert M, Susani M i wsp. Intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for non-muscle-invasive bladder cancer following solid organ transplantation. Wien Klin Wochenschr. 2013 Apr; 125(7-8): 189-195.

Badania pierwotne

Badania RCT – porównanie różnych szczepów nieuwzględniające szczepu BCG-RIVM

- [129] Fellows GJ, Parmar MK, Grigor KM i wsp. Marker tumour response to Evans and Pasteur bacille Calmette-Guérin in multiple recurrent pTa/pT1 bladder tumours: report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). Br J Urol. 1994 Jun; 73(6): 639-644.
- [130] Birkhauser F, Rentsch CA, Studer UE i wsp. The BCG strain used is relevant for recurrence-free survival: A randomized phase III study comparing ImmuCyst versus Oncotice. European Urology, Supplements, 2012, 11(1), e962.
- [131] Birkhaeuser FD, Rentsch CA, Studer UE i wsp. A randomized phase III study comparing immucyst versus oncotice: The bcg strain used makes a difference. Journal of urology, 2012, 187(4 SUPPL. 1), e676.
- [132] Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y i wsp. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2013 Jul; 190(1): 50-54.
- [133] Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y, Sawazaki H, Takahashi T and Ogura K A prospective comparative study of intravesical Bacillus Calmette- Guerin therapy for non-muscle invasive bladder cancer: Tokyo strain vs Connaught strain. European Urology, Supplements. 2013; 12(1): e699.
- [134] Rentsch CA, Birkhäuser FD, Biot C i wsp. Bacillus Calmette-Guérin strain differences have an impact on clinical outcome in bladder cancer immunotherapy. Eur Urol. 2014 Oct; 66(4): 677-688.
- [135] Inamoto T, Ubai T, Nishida T i wsp. Comparable effect with minimal morbidity of low-dose Tokyo 172 strain compared with regular dose Connaught strain as an intravesical bacillus Calmette-Guérin prophylaxis in nonmuscle invasive bladder cancer: Results of a randomized prospective comparison Urology Annals. 2013; 5(1): 7-12.
- [136] Mukherjee A, Persad R, Smith PJ. Intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer: long-term results using two different strains of BCG. Br J Urol. 1992 Feb; 69(2): 147-150.
- [137] Kaisary AV. Intravesical BCG therapy in the management of multiple superficial bladder carcinoma. Comparison between Glaxo and Pasteur strains. Br J Urol. 1987 Jun; 59(6): 554-558.

Badania RCT-porównanie różnych dawek preparatów BCG nieuwzględniające szczepu BCG-RIVM

- [138] Pfister C, Kerkeni W, Rigaud J i wsp; Cancer Committee of French Urological Association Efficacy and tolerance of one-third full dose bacillus Calmette-Guérin maintenance therapy every 3 months or 6 months: two-year results of URO-BCG-4 multicenter study. *Int J Urol*. 2015 Jan; 22(1): 53-60.
- [139] Agrawal MS, Agrawal M, Bansal S i wsp. The safety and efficacy of different doses of bacillus Calmette Guérin in superficial bladder transitional cell carcinoma. *Urology*. 2007 Dec; 70(6): 1075-1078.
- [140] Ojea A, Nogueira JL, Solsona E i wsp; CUETO Group (Club Urológico Español De Tratamiento Oncológico). A multicentre, randomised prospective trial comparing three intravesical adjuvant therapies for intermediate-risk superficial bladder cancer: low-dose bacillus Calmette-Guerin (27 mg) versus very low-dose bacillus Calmette-Guerin (13.5 mg) versus mitomycin C. *Eur Urol*. 2007 Nov; 52(5): 1398-1406.
- [141] Martínez-Piñeiro JA, Martínez-Piñeiro L, Solsona E i wsp; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol*. 2005 Oct; 174(4 Pt 1): 1242-1247.
- [142] Kumar A, Dubey D, Bansal P i wsp. Urinary interleukin-8 predicts the response of standard and low dose intravesical bacillus Calmette-Guerin (modified Danish 1331 strain) for superficial bladder cancer. *J Urol*. 2002 Nov; 168(5): 2232-2235.
- [143] Martínez-Piñeiro JA, Solsona E, Flores N i wsp. Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. Cooperative Group CUETO. *Eur Urol*. 1995; 27 Suppl 1: 13-18.
- [144] Martínez-Piñeiro JA, Flores N, Isorna S i wsp; for CUETO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico). Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guérin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer. *BJU Int*. 2002 May; 89(7): 671-680.
- [145] Yalçinkaya F, Kaniş L, Ozteke O i wsp. Prospective randomized comparison of intravesical BCG therapy with standard dose versus low doses in superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 1998; 30(1): 41-44.
- [146] Yokomizo A, Kanimoto Y, Okamura T i wsp. Randomized Controlled Study of the Efficacy, Safety and Quality of Life with Low Dose bacillus Calmette-Guérin Instillation Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Cancer *Journal of Urology*. 2016 Jan; 195(1): 41-46.
- [147] Kandeel W, Abdelal A, Elmohamady BN i wsp. A comparative study between full-dose and half-dose intravesical immune bacille Calmette-Guérin injection in the management of superficial bladder cancer *Arab Journal of Urology*. 2015; 13(4): 233-237.
- [148] Vasdev N, Esuvaranathan K. Autoimmune clinical manifestations following intravesical bacillus calmette-guérin and interferon alpha 2b immunotherapy for superficial bladder cancer. *Current Urology*. 2009; 3(1): 36-40.
- [149] Bassi P, Milani C, Piazza N i wsp. Low-dose intravesicular BCG versus standard-dose BCG in the treatment of superficial bladder cancer: Results of a phase III comparative random study. *Acta Urol Ital*. 1992; 6(SUPPL. 4): 105.
- [150] Pagano F, Bassi P, Piazza N i wsp. Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. *Eur Urol*. 1995; 27 Suppl 1: 19-22.
- [151] Morales A, Nickel JC, Wilson JW. Dose-response of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol*. 1992 May; 147(5): 1256-1258.
- Badania RCT/analizy wtórne badań RCT w których nie oceniano wybranych komparatorów i szczepu BCG-RIVM***
- [152] Lüftenegger W, Ackermann DK, Futterlieb A i wsp. Intravesical versus intravesical plus intradermal bacillus Calmette-Guerin: a prospective randomized study in patients with recurrent superficial bladder tumors. *J Urol*. 1996 Feb; 155(2): 483-487.
- [153] van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W i wsp; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin for Ta T1 bladder tumors is not associated with increased toxicity: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol*. 2003 Oct; 44(4): 429-434.
- [154] Zarogianni C, Tsiamis C. Immunological treatment of superficial bladder carcinoma. *J BUON*. 2004 Jan-Mar; 9(1): 41-46.

- [155] Johnson MH, Nepple KG, Peck V i wsp. Randomized controlled trial of oxybutynin extended release versus placebo for urinary symptoms during intravesical Bacillus Calmette-Guérin treatment. *J Urol.* 2013 Apr; 189(4): 1268-1274.
- [156] Gülpinar Ö, Halililoglu AH, Gökçe MI i wsp. The value of perioperative mitomycin C instillation in improving subsequent bacillus calmette-guerin instillation efficacy in intermediate and high-risk patients with non-muscle invasive bladder cancer: a prospective randomized study. *Int Braz J Urol.* 2012 Jul-Aug; 38(4): 474-479.
- [157] Pan CW, Shen ZJ, Ding GQ. The effect of intravesical instillation of antifibrinolytic agents on bacillus Calmette-Guerin treatment of superficial bladder cancer: a pilot study. *J Urol.* 2008 Apr; 179(4): 1307-1311; discussion 1311-2.
- [158] Miyazaki J, Hinotsu S, Ishizuka N i wsp. Adverse reactions related to treatment compliance during BCG maintenance therapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Aug; 43(8): 827-834.
- [159] Colombel M, Saint F, Chopin D i wsp. The effect of ofloxacin on bacillus calmette-guerin induced toxicity in patients with superficial bladder cancer: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled, multicenter study. *J Urol.* 2006 Sep; 176(3): 935-939.
- [160] Hinotsu S, Akaza H, Isaka S i wsp; BCG Tokyo 172 Strain Study Group Sustained prophylactic effect of intravesical bacille Calmette-Guérin for superficial bladder cancer: a smoothed hazard analysis in a randomized prospective study. *Urology.* 2006 Mar; 67(3): 545-549.
- [161] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W i wsp; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. The side effects of Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of Ta T1 bladder cancer do not predict its efficacy: results from a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group Phase III Trial. *Eur Urol.* 2003 Oct; 44(4): 423-428.
- [162] Al Khalifa M, Elfving P, Månsson W i wsp. The effect of isoniazid on BCG-induced toxicity in patients with superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 2000; 37 Suppl (1): 26-30.
- [163] Vegt PD, van der Meijden AP, Sylvester R i wsp. Does isoniazid reduce side effects of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy in superficial bladder cancer? Interim results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 30911. *J Urol.* 1997 Apr; 157(4): 1246-1249.
- [164] Topazio L, Miano R, Maurelli V i wsp. Could hyaluronic acid (HA) reduce Bacillus Calmette-Guérin (BCG) local side effects? Results of a pilot study. *BMC Urol.* 2014 Aug 13; 14:64.
- [165] Lamm DL, DeHaven JI, Shriver J i wsp. Prospective randomized comparison of intravesical with percutaneous bacillus Calmette-Guerin versus intravesical bacillus Calmette-Guerin in superficial bladder cancer. *J Urol.* 1991 Apr; 145(4): 738-740.
- [166] Lamm DL, DeHaven JI, Shriver J i wsp. A randomized prospective comparison of oral versus intravesical and percutaneous bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer. *J Urol.* 1990 Jul; 144(1): 65-67.
- [167] Cai T, Nesi G, Tinacci G i wsp. Can early single dose instillation of epirubicin improve bacillus Calmette-Guerin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer? Results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol.* 2008 Jul; 180(1): 110-115.
- [168] Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H i wsp. Patterns of recurrence and outcomes following induction bacillus Calmette-Guerin for high risk Ta, T1 bladder cancer. *J Urol.* 2007 May; 177(5): 1727-1731.
- [169] Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M i wsp; Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol.* 2008 May; 53(5): 992-1001.
- [170] Kaasinen E, Rintala E, Hellström P i wsp; FinnBladder Group. Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur Urol.* 2002 Aug; 42(2): 167-174.
- [171] Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H i wsp. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2009 Mar-Apr; 27(2): 155-159.

[172] Upadhyay R, Bhat AL, Sabharwal KV i wsp. To compare the effect of intradermal mycobacterium w vaccine with intravesical BCG in non muscle invasive TCC of bladder after TURBT. Indian Journal of Urology. 2014; 30 (SUPPL. 1): S88.

[173] Berry DL, Blumenstein BA, Magyary DL i wsp. Local toxicity patterns associated with intravesical bacillus Calmette-Guérin: a Southwest Oncology Group Study. Int J Urol. 1996 Mar; 3(2): 98-100; discussion 101.

Badanie z retrospektywną grupą kontrolną

[174] Kolodziej A, Dembowski J, Zdrojowy R i wsp. Treatment of high-risk superficial bladder cancer with maintenance bacille Calmette-Guérin therapy: preliminary results. BJU Int. 2002 Apr; 89(6):620-622.

Zastosowanie terapii sekwencyjnej

[175] Van der Meijden AP, Hall RR, Macaluso MP i wsp. Marker tumour responses to the sequential combination of intravesical therapy with mitomycin-C and BCG-RIVM in multiple superficial bladder tumours. Report from the European Organisation for Research and Treatment on Cancer-Genitourinary Group (EORTC 30897). Eur Urol. 1996; 29(2): 199-203.

Badania non-RCT/jednoramiennie w których nie badano szczepu BCG-RIVM

[176] Said MT, Abomelha MS, Orkubi SA. Intravesical immunotherapy for superficial bladder cancer. Saudi Med J. 2002 Dec; 23(12): 1458-1461.

[177] Librenjak D, Situm M, Eterovic D i wsp. Immunoprophylactic intravesical application of bacillus Calmette-Guerin after transurethral resection of superficial bladder cancer. Croat Med J. 2003 Apr; 44(2): 187-192.

[178] Llopis B, Vera-Donoso CD, Gallego J i wsp. Immunoprophylaxis with Calmette-Guérin bacillus in recurrent superficial bladder tumors. Eur Urol. 1989; 16(1): 28-30.

[179] Mack D, Frick J. Low-dose bacille Calmette-Guérin (BCG) therapy in superficial high-risk bladder cancer: a phase II study with the BCG strain Connaught Canada. Br J Urol. 1995 Feb; 75(2): 185-118.

[180] Boccon-Gibod L, Leleu C, Herve JM i wsp. Bladder tumors invading the lamina propria (stage T1): influence of endovesical BCG therapy on recurrence and progression. Prog Clin Biol Res. 1989; 310: 161-169.

[181] Hudson MA, Yuan JJ, Catalona WJ i wsp. Adverse impact of fibrin clot inhibitors on intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors. J Urol. 1990 Dec; 144(6): 1362-1364.

[182] Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F i wsp. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2014 Oct; 93(17): 236-254.

[183] Mydło JH, Usher SM, Camacho F i wsp. Retrospective study of efficacy of intravesical BCG alone in treatment of superficial bladder cancer. Urology. 1986 Sep; 28(3): 173-175.

[184] Miller EB, Eure GR, Schellhammer PF. Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. Urology. 1993 Jul; 42(1): 26-30.

[185] Mack D, Frick J. Five-year results of a phase II study with low-dose bacille Calmette-Guerin therapy in high-risk superficial bladder cancer. Urology. 1995 Jun; 45(6): 958-961.

[186] Guinan P, Crispen R, Rubenstein M. BCG in management of superficial bladder cancer. Urology. 1987 Dec; 30(6): 515-519.

[187] Douville Y, Pelouze G, Roy R i wsp. Recurrent bladder papillomata treated with bacillus Calmette-Guérin: a preliminary report (phase I trial). Cancer Treat Rep. 1978 Apr; 62(4): 551-552.

[188] Terris MK, Macy M, Freiha FS. Transrectal ultrasound appearance of prostatic granulomas secondary to bacillus Calmette-Guerin instillation. J Urol. 1997 Jul; 158(1): 126-127.

[189] Paterson DL, Patel A. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: review of complications and their treatment. Aust N Z J Surg. 1998 May; 68(5): 340-344.

[190] LaFontaine PD, Middleman BR, Graham SD i wsp. Incidence of granulomatous prostatitis and acid-fast bacilli after intravesical BCG therapy. Urology. 1997 Mar; 49(3): 363-366.

[191] Staiano-Coico L, Huffman J, Wolf R i wsp. Monitoring intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment of bladder carcinoma with flow cytometry. J Urol. 1985 May; 133(5): 786-788.

- [192] Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K i wsp. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol.* 2000 Apr; 37(4): 470-477.
- [193] Swietek N, Waldert M, Rom M i wsp. The value of transurethral bladder biopsy after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective, single center study and cumulative analysis of the literature. *J Urol.* 2012 Sep; 188(3): 748-753.
- [194] Novak R, Kern J, Fister H i wsp. Effects of local chemotherapy and immunotherapy on the recurrence and progression of superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1988; 14(5): 367-370.
- [195] Bui TT, Schellhammer PF. Additional bacillus Calmette-Guérin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology.* 1997 May; 49(5): 687-690; discussion 690-691.
- [196] Flanigan RC, DeLaurentis DA, Waters WB i wsp. Bacillus Calmette-Guerin. Is monthly maintenance an option for transitional cell carcinoma of the bladder? *Urol Oncol.* 2000 Dec 15; 6(1): 16-19.
- [197] Han KS, You D, Jeong IG i wsp. Is intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy superior to chemotherapy for intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer? An ongoing debate. *J Korean Med Sci.* 2015 Mar; 30(3): 252-258.
- [198] Baniel J, Grauss D, Engelstein D i wsp. Intravesical bacillus Calmette-Guérin treatment for Stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology.* 1998 Nov; 52(5): 785-789.
- [199] Cheng CW, Ng MT, Chan SY i wsp. Low dose BCG as adjuvant therapy for superficial bladder cancer and literature review. *ANZ J Surg.* 2004 Jul; 74(7): 569-572.
- [200] Jurincic-Winkler C, Metz KA, Beuth J i wsp. Effect of keyhole limpet hemocyanin (KLH) and bacillus Calmette-Guérin (BCG) instillation on carcinoma in situ of the urinary bladder. *Anticancer Res.* 1995 Nov-Dec; 15(6B): 2771-2776.
- [201] Baltaci S, Süzer O, Ozer G i wsp. The efficacy of urinary cytology in the detection of recurrent bladder tumours. *Int Urol Nephrol.* 1996; 28(5): 649-653.
- [202] Han KS, You D, Jeong IG i wsp. Is intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy superior to chemotherapy for intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer? An ongoing debate. *J Korean Med Sci.* 2015 Mar; 30(3): 252-258.
- [203] Okamura T, Ando R, Akita H i wsp. Are there time-period-related differences in the prophylactic effects of Bacille Calmette-Guerin intravesical instillation therapy in Japan? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(9): 4357-4361.
- [204] Kanagawa Urological Research Group (KURG). A 2-week maintenance regimen of intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin is safe, adherent and effective in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective, multicenter phase II clinical trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Sep; 42(9): 813-819.
- [205] Kamat AM, Dickstein RJ, Messetti F i wsp. Use of fluorescence in situ hybridization to predict response to bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer: results of a prospective trial. *J Urol.* 2012 Mar; 187(3): 862-867.
- [206] Herr HW, Dalbagni G, Donat SM. Bacillus Calmette-Guérin without maintenance therapy for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011 Jul; 60(1): 32-36.
- [207] Sagnak L, Ersoy H, Ozok U i wsp. Predictive value of urinary interleukin-8 cutoff point for recurrences after transurethral resection plus induction bacillus Calmette-Guérin treatment in non-muscle-invasive bladder tumors. *Clin Genitourin Cancer.* 2009 Aug; 7(2): E16-23.
- [208] Decobert M, LaRue H, Harel F i wsp. Maintenance bacillus Calmette-Guérin in high-risk nonmuscle-invasive bladder cancer: how much is enough? *Cancer.* 2008 Aug 15; 113(4): 710-716.
- [209] Kojima Y, Tozawa K, Kawai N i wsp. Long-term outcome of upper urinary tract carcinoma in situ: effectiveness of nephroureterectomy versus bacillus Calmette-Guérin therapy. *Int J Urol.* 2006 Apr; 13(4): 340-344.
- [210] Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol.* 2005 Dec; 174(6): 2134-2137.
- [211] Thalmann GN, Markwalder R, Shahin O i wsp. Primary T1G3 bladder cancer: organ preserving approach or immediate cystectomy? *J Urol.* 2004 Jul; 172(1): 70-75.
- [212] Hayashida Y, Nomata K, Noguchi M i wsp. Long-term effects of bacille Calmette-Guérin perfusion therapy for treatment of transitional cell carcinoma in situ of upper urinary tract. *Urology.* 2004 Jun; 63(6): 1084-1088.

- [213] Akaza H, Koiso K, Ozono S i wsp; PMCJ-9 Study Group in Japan. A clinical study of PMCJ-9 (Bacillus Calmette-Guérin Connaught strain) treatment of superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Aug; 33(8): 382-390.
- [214] Watanabe E, Matsuyama H, Matsuda K i wsp. Urinary interleukin-2 may predict clinical outcome of intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for carcinoma in situ of the bladder. *Cancer Immunol Immunother*. 2003 Aug; 52(8): 481-486.
- [215] Irie A, Uchida T, Yamashita H i wsp. Sufficient prophylactic efficacy with minor adverse effects by intravesical instillation of low-dose bacillus Calmette-Guérin for superficial bladder cancer recurrence. *Int J Urol*. 2003 Apr; 10(4): 183-189.
- [216] Shahin O, Thalmann GN, Rentsch C i wsp. A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guérin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol*. 2003 Jan; 169(1): 96-100; discussion 100.
- [217] Jakse G, Hall R, Bono A i wsp. Intravesical BCG in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: long-term results of EORTC GU Group phase II protocol 30861. *Eur Urol*. 2001 Aug; 40(2): 144-150.
- [218] Jakse G, Hall R, Bono A i wsp. BCG treatment in Tis of the urinary bladder, results of the EORTC Protocol 30861. EORTC GU Group. *Prog Clin Biol Res*. 1992; 378: 69-74.
- [219] Mack D, Höttl W, Bassi P i wsp; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group The ablative effect of quarter dose bacillus Calmette-Guérin on a papillary marker lesion of the bladder. *J Urol*. 2001 Feb; 165(2): 401-403.
- [220] de Boer EC, De Reijke TM, Vos PC i wsp. Immunostimulation in the urinary bladder by local application of *Nocardia rubra* cell-wall skeletons (Rubratin) and bacillus Calmette-Guérin as therapy for superficial bladder cancer: a comparative study. *Clin Infect Dis*. 2000 Sep; 31 Suppl 3: S109-114.
- [221] Brake M, Loertzer H, Horsch R i wsp. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. *Urology*. 2000 May; 55(5): 673-678.
- [222] Bono AV, Lovisolo JA, Saredi G. Transurethral resection and sequential chemo-immunoprophylaxis in primary T1G3 bladder cancer. *Eur Urol*. 2000 Apr; 37(4): 478-483.
- [223] Elsässer-Beile U, Gutzeit O, Bauer S i wsp. Systemic and local immunomodulatory effects of intravesical BCG therapy in patients with superficial urinary bladder carcinomas. *J Urol*. 2000 Jan; 163(1): 296-269.
- [224] Losa A, Hurle R, Lembo A. Low dose bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ of the bladder: long-term results. *J Urol*. 2000 Jan; 163(1): 68-71; discussion 71-2.
- [225] Dalbagni G, Rechtschaffen T, Herr HW. Is transurethral biopsy of the bladder necessary after 3 months to evaluate response to bacillus Calmette-Guérin therapy? *J Urol*. 1999 Sep; 162(3 Pt 1): 708-709.
- [226] Hurle R, Losa A, Manzetti A i wsp. Intravesical bacille Calmette-Guérin in Stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. *Urology*. 1999 Aug; 54(2): 258-263.
- [227] Swibold LK. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder cancer. *Urol Nurs*. 1999 Mar; 19(1): 38-41.
- [228] Bui TT, Schellhammer PF. Additional bacillus Calmette-Guérin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology*. 1997 May; 49(5): 687-690; discussion 690-1.
- [229] Ovesen H, Horn T, Steven K. Long-term efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guérin for carcinoma in situ: relationship of progression to histological response and p53 nuclear accumulation. *J Urol*. 1997 May; 157(5) :1655-1659.
- [230] Okamura T, Tozawa K, Yamada Y i wsp. Clinicopathological evaluation of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation for preventing recurrence of initially resistant superficial bladder cancer. *J Urol*. 1996 Sep; 156(3): 967-971.
- [231] Milošević R, Milović N, Aleksić P i wsp. Difference in recurrence frequencies of non-muscle-invasive-bladder tumors depending on optimal usage of intravesical immunotherapy of bacillus Calmette-Guérin. *Vojnosanit Pregl*. 2015 Mar; 72(3): 241-246.

- [232] Cookson MS, Sarosdy MF. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol.* 1992 Sep; 148(3): 797-801.
- [233] Bassi P, Milani C, Meneghini A i wsp. Clinical value of pathologic changes after intravesical BCG therapy of superficial bladder cancer. *Urology.* 1992 Aug; 40(2): 175-179.
- [234] Khanna OP, Son DL, Son K i wsp. Multicenter study of superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin or adriamycin. Results of long-term follow-up. *Urology.* 1991 Sep; 38(3): 271-279.
- [235] Brosman SA. The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol.* 1985 Jul; 134(1): 36-39.
- [236] Takashi M, Wakai K, Ohno Y i wsp. Evaluation of a low-dose intravesical bacillus Calmette-Guérin (Tokyo strain) therapy for superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 1995; 27(6): 723-733.
- [237] Samodai L, Kiss L, Kolozsy Z i wsp. The efficacy of intravesical BCG in the treatment of patients with high risk superficial bladder cancer. *Int Urol Nephrol.* 1991; 23(6): 559-567.
- [238] Andius P, Damm O, Holmäng S. Prognostic factors in patients with carcinoma in situ treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. *Scand J Urol Nephrol.* 2004; 38(4): 285-290.
- [239] Leuret T, Bohin D, Kassardjian Z i wsp. Recurrence, progression and success in stage Ta grade 3 bladder tumors treated with low dose bacillus Calmette-Guerin instillations. *J Urol.* 2000 Jan; 163(1): 63-67.
- [240] Zieger K, Jensen KM. Long-term risk of progression of carcinoma in situ of the bladder and impact of bacille Calmette-Guérin immunotherapy on the outcome. *Scand J Urol Nephrol.* 2011 Dec; 45(6): 411-418.
- [241] Cai T, Nesi G, Mazzoli S i wsp. Prediction of response to bacillus calmette-Guérin treatment in non-muscle invasive bladder cancer patients through interleukin-6 and interleukin-10 ratio. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2012; 4(3): 459-464.
- [242] Morabito F, Volpe A, Rossi R i wsp. Clinical outcome and safety of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for superficial bladder cancer *UroOncology.* 2004; 4(3-4): 145-150.
- [243] Sagnak L, Ersoy H, Ozok U i wsp. Predictive value of urinary interleukin-8 cutoff point for recurrences after transurethral resection plus induction bacillus Calmette-Guérin treatment in non-muscle-invasive bladder tumors. *Clin Genitourin Cancer.* 2009 Aug; 7(2): E16-23.
- [244] Macleod LC, Ngo TC, Gonzalgo ML. Complications of intravesical bacillus calmette-guérin. *Can Urol Assoc J.* 2014 Jul; 8(7-8): E540-544.
- [245] Harding GE, Lawlor DK. Ruptured mycotic abdominal aortic aneurysm secondary to *Mycobacterium bovis* after intravesical treatment with bacillus Calmette-Guérin. *J Vasc Surg.* 2007 Jul; 46(1): 131-4.
- [246] Bernini L, Manzini CU, Giuggioli D i wsp. Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer: our clinical experience and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013 Oct; 12(12): 1150-1159.
- [247] Witjes JA, Vriesema JL, Brinkman K i wsp. Mycotic aneurysm of the popliteal artery as a complication of intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. Case report and literature review. *Urol Int.* 2003; 71(4): 430-432.
- [248] Wada S, Watanabe Y, Shiono N i wsp. Tuberculous abdominal aortic pseudoaneurysm penetrating the left psoas muscle after BCG therapy for bladder cancer. *Cardiovasc Surg.* 2003 Jun; 11(3): 231-235.
- [249] Farber A, Grigoryants V, Palac DM i wsp. Primary aortoduodenal fistula in a patient with a history of intravesical therapy for bladder cancer with bacillus Calmette-Guérin: review of primary aortoduodenal fistula without abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2001 Apr; 33(4): 868-873.
- [250] Davis FM, Miller DJ, Newton D i wsp. Successful treatment of a mycotic multifocal thoracoabdominal aortic aneurysm as a late sequelae of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy: case report and literature review. *Ann Vasc Surg.* 2015; 29(4): 840.e9-13.
- [251] Menke JJ, Heins JR. Epididymo-orchitis following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Ann Pharmacother.* 2000 Apr; 34(4): 479-482.
- [252] Seelig MH, Oldenburg WA, Klingler PJ i wsp. Mycotic vascular infections of large arteries with *Mycobacterium bovis* after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: case report. *J Vasc Surg.* 1999 Feb; 29(2): 377-381.

- [253] Lestre SI, Gameiro CD, João A i wsp. Granulomas of the penis: a rare complication of intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guerin. *An Bras Dermatol.* 2011 Jul-Aug; 86(4): 759-762.
- [254] Abu-Nader R, Terrell CL. Mycobacterium bovis vertebral osteomyelitis as a complication of intravesical BCG use. *Mayo Clin Proc.* 2002 Apr; 77(4): 393-397.
- [255] Modesto A, Marty L, Suc JM i wsp. Renal complications of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Am J Nephrol.* 1991; 11(6): 501-504.
- [256] O'Connell HE, Russell JM, Schultz TC. Delayed epididymitis following intravesical bacillus Calmette-Guerin administration. *Aust N Z J Surg.* 1993 Jan; 63(1): 70-72.
- [257] Pisano F, Witjes JA, Dalbagni G i wsp. The impact of different BCG strains on outcome in a large cohort of T1G3 patients treated with BCG European Urology, Supplements. 2015; 14(2): e948-e948a.
- [258] Thanos A, Karassantes T, Davillas E i wsp. Bacillus Calmette-Guérin therapy for high-risk superficial bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 1994 Dec; 28(4): 365-368.
- [259] Hameed A, Sezian N, Thwaini A. Bladder contracture: review for intravesical bacillus Calmette-Guerin complication. *Can J Urol.* 2007 Dec; 14(6): 3745-3749.
- [260] Thupili CR, Chamathi SK, Ghosh S. Bacillus Calmette-Guérin (osis). *J Urol.* 2014 Jun; 191(6): 1876-1877.
- [261] Xerri B, Chrétien Y, Le Parc JM. Reactive polyarthritis induced by intravesical BCG therapy for carcinoma of the bladder. *Eur J Med.* 1993 Oct-Nov; 2(8): 503-505.
- [262] Ballester Diego R, Zubillaga Guerrero S, García-Barón PL i wsp. Microbladder after the BCG therapy. *Arch Esp Urol.* 2014 Sep; 67(7): 657-658.
- [263] Clavel G, Grados F, Cayrolle G i wsp. Polyarthritis following intravesical BCG immunotherapy. Report of a case and review of 26 cases in the literature. *Rev Rhum Engl Ed.* 1999 Feb; 66(2): 115-118.

Inne

Brak oceny klinicznych punktów końcowych, zastosowanie różnych szczepów BCG bez wyodrębnienia oddzielnych wyników

- [264] De Boer EC, De Jong WH, Steerenberg PA i wsp. Induction of urinary interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, and tumour necrosis factor during intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 1992; 34(5): 306-312.
- [265] de Boer EC, de Jong WH, van der Meijden AP i wsp. Leukocytes in the urine after intravesical BCG treatment for superficial bladder cancer. A flow cytofluorometric analysis. *Urol Res.* 1991; 19(1): 45-50.
- [266] de Reijke TM, de Boer EC, Kurth KH i wsp. Urinary cytokines during intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: processing, stability and prognostic value. *J Urol.* 1996 Feb; 155(2): 477-482.

Abstrakty dotyczące włączonych do analizy badań RCT, opisujące wstępne wyniki badań

- [267] Lamm DL, Sarosdy MF, Grossman HB i wsp. Maintenance vs. nonmaintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: a Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 1990; Suppl. 143: 341A, abstract 610.
- [269] Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B i wsp. Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: a randomized prospective Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 1992 Suppl. 147: 274A, abstract 242.
- [270] Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B i wsp. Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: A randomized prospective Southwest Oncology Group Study. Presented at American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, San Diego, California, May 17–19, 1992.

Protokół badania bez podania wyników

- [271] Kunieda F, Kitamura H, Niwakawa M i wsp. Urologic Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Watchful waiting versus intravesical BCG therapy for high-grade pT1 bladder cancer with pT0 histology after second transurethral resection: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1019. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Nov; 42(11): 1094-1098.

Analiza wtórna wyników badania [71]-[73]

- [272] Cambier S, Sylvester RJ, Collette L i wsp. EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-specific and Overall Survival in Non-Muscle-invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*. 2016 Jan; 69(1):60-69.

Komentarz do badania

- [273] Bohle A. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *Int Braz J Urol* 2002; 28: 585-586.

Wykluczenie ze względu na język publikacji (japoński)

- [274] Yamamoto T, Hagiwara M, Nakazono M i wsp. Intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of superficial bladder cancer. Prospective randomized study for prophylactic effect. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1990 Jul; 81(7): 997-1001.
- [275] Akaza H, Kameyama S, Kakizoe T i wsp. Ablative and prophylactic effects of BCG Tokyo 172 strain for intravesical treatment in patients with superficial bladder cancer and carcinoma in situ of the bladder. Bladder cancer BCG Study Group. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1992 Feb; 83(2): 183-189.

Brak dostępu do pełnych tekstów

- [276] Schreinemachers L, Van der Meyden A, Steerenberg P i wsp. BCG- RIVM: a new BCG preparation for intravesical immunotherapy of superficial bladder cancer. *Chemioterapia : international journal of the Mediterranean Society of Chemotherapy*. 1987; 6(2 Suppl): 713-716.
- [277] Koontz WW Jr. Intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *Urology*. 1984 Apr; 23(4 Suppl): 79-81.
- [278] Levinson IP, van Blerk PJ. BCG immunotherapy in superficial cancer of the bladder. *S Afr J Surg*. 1985 Jun; 23(2): 53-54.
- [279] Damianov C, Terziev T, Koleva P, Chuchkova M. Combined immunochemotherapy (CEP, M-VEP + BCG) in the treatment of invasive bladder tumors. *Anticancer Drugs*. 1994 Jun; 5(3):298-304.
- [280] Böhle A, Busemann E, Gerdes J i wsp. Long-term immunobiological effects of intravesical bacillus Calmette-Guérin against bladder carcinoma recurrences. *Dev Biol Stand*. 1992; 77: 199-209.
- [281] Netto Júnior NR, Levi d'Ancona CA, Claro JF. Immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: a prospective and randomized comparison of oral versus intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *Arch Esp Urol*. 1991 Oct; 44(8): 1025-1028.
- [282] Mangiarotti B, Trinchieri A, Del Nero A, Montanari E. A randomized prospective study of intravesical prophylaxis in non-muscle invasive bladder cancer at intermediate risk of recurrence: mitomycin chemotherapy vs BCG immunotherapy. *Arch Ital Urol Androl*. 2008 Dec; 80(4): 167-171.
- [283] Startsev V, Poulina I. Adjuvant therapy in different risk-groups of patients with superficial bladder cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2005 Jun; 77(2): 93-98.
- [284] Holmäng S. Patients with High Grade Bladder Cancer, and Tumor-Free 3 and 6-Month Cystoscopy after bacillus Calmette- Guérin have a Good Prognosis without Further Maintenance bacillus Calmette- Guérin *Urology Practice* 2016 3:1 (50-53).
- [285] Li J, Chen GJ. Intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guerin following transurethral resection in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Cancer Biotherapy* 2011; 18(1): 70-74.
- [286] Cheng C, Consigliere D, Foo KT i wsp. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of superficial bladder cancer. *Ann Acad Med Singapore*. 1995 Jul; 24(4):562-565.

E. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [287] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl, sierpień 2016.
- [288] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, grudzień 2016.
- [289] <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>, lipiec 2016.
- [290] Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego BCG-medac® opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM

- Spółka komandytowa, grudzień 2016.
- [291] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [292] Higgins JPT, Green S. [red]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Wiley 2011.
- [293] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (wrzesień 2016).
- [294] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009; 62: 1013.
- [295] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007; 7: 10.
- [296] Biondi-Zoccai G., ed.: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. Springer 2016.
- [297] Japanese Urological Association and the Japanese Society of Pathology. *General Rule for Clinical and Pathological Studies on Bladder Cancer*, 3rd edn. Kanehara Shuppan, Tokyo, 2001.
- [298] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B i wsp. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J. Natl. Cancer Inst. 1993; 85: 365–376.
- [299] Droller MJ. Epidemiology of bladder cancer. W: Textbook of bladder cancer, Lerner SP, Schoenberg M, Sternberg CN (red.), Taylor and Francis, Abingdon, 2006: 3-12.
- [300] Schleicher L, Cordon-Cardo C, Petrylak DP. Rak pęcherza moczowego. W: Atlas chorób nowotworowych, Tom 2. Markman M (ed), Via Medica, Gdańsk, 2009: 178-182.
- [301] Jabłonowski Z. Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku. Folia Medica Lodziensia. 2013; 40(1): 31-52.
- [302] Stelmach A, Potemski P, Borówka A i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013. Nowotwory układu moczowo-płciowego.
- [303] Colombel M, Soloway M, Akaza H i wsp.: Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. Eur Urol Suppl. 2008; 7: 618-626.
- [304] <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/> (grudzień 2016 rok). Babjuk M, Böhle A, Burger M i wsp. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). European Association of Urology 2016.
- [305] Witjes JA, Dalbagni G, Karnes RJ i wsp. The efficacy of BCG TICE and BCG Connaught in a cohort of 2,099 patients with T1G3 non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Oncol. 2016 Nov;34(11): 484.e19-484.e25.
- [306] Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówką rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS). Polskie Towarzystwo Urologiczne 2013.
- [307] Kassouf W, Traboulsi SL, Kulkarni GS i wsp. CUA guidelines on the management of non-muscle invasive bladder cancer. Can Urol Assoc J. 2015; 9(9-10): E690-704.
- [308] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/chapter/1-Recommendations#treating-non-muscle-invasive-bladder-cancer-2> (grudzień 2016 rok).
- [309] Chang S, Boorjian S, Chou R i wsp. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. American Urological Association (AUA) Guideline. 2016.
- [310] Arianayagam R, Arianayagam M, Rashid P. Bladder cancer. Current management. Australian Family Physician Vol. 40, No. 4, April 2011: 209-213.
- [311] Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (grudzień 2016 rok).
- [312] Inamoto T, Ubai T, Nishida T i wsp. Comparable effect with minimal morbidity of low-dose Tokyo 172 strain compared with regular dose Connaught strain as an intravesical bacillus Calmette-Guérin prophylaxis in nonmuscle invasive bladder cancer: Results of a randomized prospective comparison Urology Annals. 2013; 5(1): 7-12.
- [313] Sengiku A, Ito M, Miyazaki Y i wsp. A prospective comparative study of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy with the Tokyo or Connaught strain for nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol. 2013 Jul; 190(1): 50-54.

- [314] Fellows GJ, Parmar MK, Grigor KM i wsp. Marker tumour response to Evans and Pasteur bacille Calmette-Guérin in multiple recurrent pTa/pT1 bladder tumours: report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *Br J Urol*. 1994 Jun; 73(6): 639-644.
- [315] American Cancer Society (ACS). Bladder cancer. 2016.
- [316] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J. Urol*. 1976 Aug; 116(2): 180-183.
- [317] Gandhi NM, Morales A, Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for genitourinary cancer. *BJU Int*. 2013 Aug; 112(3): 288-297.
- [318] Badanie ankietowe dla Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością OTM Sp. Komandytowa. 2016. Oddział Urologii COZL w Lublinie.
- [319] Badanie ankietowe dla Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością OTM Sp. Komandytowa. 2016. Oddział Urologii i Onkologii Urologicznej Szpitala Wojewódzkiego w Bielsku-Białej.
- [320] Badanie ankietowe dla Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością OTM Sp. Komandytowa. 2016. Oddział Urologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.
- [321] Badanie ankietowe dla Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością OTM Sp. Komandytowa. 2016. Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej PUM w Szczecinie.
- [322] Poletajew S, Mejek A, Magusiak P i wsp. Availability and patterns of intravesical BCG instillations – Polish national analysis. Manuskrypt.
- [323] Charakterystyka Produktu Leczniczego Onco-BCG 100®.
- [324] Charakterystyka Produktu Leczniczego Onco-Tice®.
- [325] Charakterystyka Produktu Leczniczego ImuCyst®.
- [326] Bacillus Calmette-Guerin and bladder cancer. Helpful packaging. *Rev Prescrire* October 2013; 33 (360): 734.

11. SPIS TABEL I SCHEMATÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej [badania pierwotne, badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo], dotyczących stosowania bakterii BCG (w tym szczep BCG-RIVM) w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.	32
Tabela 2. Metodologia opracowań wtórnych (meta-analiz) oraz przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej dopęcherzowej terapii uzupełniającej BCG u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.....	35
Tabela 3. Hazard względny (HR) nawrotu choroby u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego; porównanie BCG+TURBT vs TURBT [1]-[2].	42
Tabela 4. Iloraz szans (OR) nawrotu choroby u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego; porównanie BCG+TURBT vs TURBT [1]-[2].	43
Tabela 5. Profil bezpieczeństwa stosowania BCG w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego [1].	44
Tabela 6. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do meta-analizy [3], [4].	45
Tabela 7. Iloraz szans (OR) nawrotu choroby u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego w zależności od stosowania leczenia BCG [3], [4].	47
Tabela 8. Skuteczność terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem terapii indukcyjnej BCG – wyniki meta-analizy [5].	49
Tabela 9. Skuteczność terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem terapii indukcyjnej BCG – aktualizacja wyników meta-analizy [5].	50
Tabela 10. Skuteczność stosowania niepełnej dawki BCG względem standardowego dawkowania BCG – wyniki meta-analizy [5].	51
Tabela 11. Profil bezpieczeństwa stosowania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem terapii indukcyjnej BCG [5].	51
Tabela 12. Profil bezpieczeństwa stosowania niepełnej dawki BCG względem standardowego dawkowania BCG [5].	51
Tabela 13. Ryzyko progresji – terapia BCG względem braku BCG– wyniki meta-analizy [6].	52
Tabela 14. Ryzyko progresji – terapia BCG względem braku BCG w zależności od zastosowanego szczepu BCG– wyniki meta-analizy [6].	53
Tabela 15. Ryzyko nawrotu w zależności od zastosowanej dawki BCG [7].	54
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej w zależności od zastosowanej dawki BCG [7].	55
Tabela 17. Czas do nawrotu/progresji w zależności od zastosowanej dawki BCG [8].	56
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej w zależności od zastosowanej dawki BCG [8].	56
Tabela 19. Ryzyko progresji w zależności od zastosowanej dawki BCG [9].	57
Tabela 20. Ryzyko nawrotu w zależności od zastosowanej dawki BCG [9].	57
Tabela 21. Przeżycie całkowite/zgon w zależności od zastosowanej dawki BCG [9].	58
Tabela 22. Profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej w zależności od zastosowanej dawki BCG [9].	58
Tabela 23. Nawrót/progresja w zależności od zastosowanego leczenia i subpopulacji pacjentów [11].	60
Tabela 24. Przeżycie całkowite/przeżycie specyficzne dla choroby w zależności od zastosowanego leczenia i subpopulacji pacjentów [11].	62
Tabela 25. Opis metodyki badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26].	75
Tabela 26. Opis metodyki badania DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31].	76
Tabela 27. Opis metodyki badania Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33].	77
Tabela 28. Opis metodyki badania Witjes i wsp. 1993 [34].	78
Tabela 29. Przyczyny zakończenia udziału w badaniu; dane z referencji [21].	79
Tabela 30. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice, populacja z rakiem brodawczakowatym; dane z referencji [20], [21], [22].	80
Tabela 31. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice, populacja z rakiem <i>in situ</i> ; dane z referencji [20], [21], [22], [23].	81
Tabela 32. Przyczyny zakończenia udziału w badaniu; dane z referencji [31].	82

Tabela 33. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs 6-miesięczne leczenie mitomycyną (MMC)#; dane z referencji [29], [30], [31].	83
Tabela 34. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs terapia indukcyjna MMC lub 3-letnia terapia podtrzymująca mitomycyną (MMC)#; dane z referencji [32].	84
Tabela 35. Skuteczność kliniczna leczenia BCG-RIVM [indukcja (wlewki dopęcherzowe) + roczna terapia podtrzymująca] vs leczenie BCG-RIVM [indukcja (wlewki dopęcherzowe + podania śródskórne) + roczna terapia podtrzymująca]#; dane z referencji [34].	85
Tabela 36. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice; dane z referencji [20], [21], [22].	86
Tabela 37. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs 6-miesięczne leczenie mitomycyną (MMC)#; dane z referencji [31].	89
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs terapia indukcyjna MMC lub 3-letnia terapia podtrzymująca mitomycyną (MMC)#; dane z referencji [32].	89
Tabela 39. Profil bezpieczeństwa leczenia BCG-RIVM [indukcja (wlewki dopęcherzowe) + roczna terapia podtrzymująca] vs leczenie BCG-RIVM [indukcja (wlewki dopęcherzowe + podania śródskórne) + roczna terapia podtrzymująca]#; dane z referencji [34].	90
Tabela 40. Opis metodyki badania Cho i wsp. 2012 [35].	91
Tabela 41. Opis metodyki badania Farah i wsp. 2014 [36].	92
Tabela 42. Opis metodyki badania Debruynne i wsp. 1985 [39].	93
Tabela 43. Opis metodyki badania Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38].	93
Tabela 44. Opis metodyki badania Lamm i wsp. 1992 [41]-[42].	94
Tabela 45. Opis metodyki badania Ströck i wsp. 2011 [40].	94
Tabela 46. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego lub indukcyjnego + podtrzymującego* BCG-RIVM vs leczenie mitomycyną (indukcja lub indukcja + podtrzymanie**); dane z referencji [35].	95
Tabela 47. Skuteczność kliniczna leczenia BCG-RIVM (indukcja+roczna terapia podtrzymująca); dane z referencji [36].	96
Tabela 48. Skuteczność kliniczna leczenia BCG-RIVM (indukcja+roczna terapia podtrzymująca); dane z referencji [36].	96
Tabela 49. Skuteczność kliniczna leczenia BCG-RIVM i BCG-Tice; dane z referencji [40].	98
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM; dane z referencji [39].	98
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM; dane z referencji [37].	99
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM - reakcje skórne; dane z referencji [37].	99
Tabela 53. Profil bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego BCG-RIVM - obecność bakterii BCG w moczu; dane z referencji [37].	99
Tabela 54. Profil bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego BCG w zależności od zastosowanego szczepu BCG [41]-[42].	100
Tabela 55. Profil bezpieczeństwa leczenia BCG-RIVM i BCG-Tice; dane z referencji [40].	101
Tabela 56. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice, populacja z rakiem brodawczakowatym; dane z referencji [20], [21], [22].	102
Tabela 57. Skuteczność kliniczna leczenia indukcyjnego BCG-RIVM vs BCG-Tice, populacja z rakiem <i>in situ</i> ; dane z referencji [20], [21], [22], [23].	103
Tabela 58. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG-RIVM na podstawie badań randomizowanych; dane z referencji [31], [32], [34].	104
Tabela 59. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG-RIVM na podstawie badań nierandomizowanych; dane z referencji [35], [36].	105
Tabela 60. Opis metodyki badania Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]*.	108
Tabela 61. Opis metodyki badania Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61].	109
Tabela 62. Opis metodyki badania Krege i wsp. 1996 [43].	110
Tabela 63. Opis metodyki badania Ibrahim i wsp. 1988 [53].	111
Tabela 64. Opis metodyki badania Pagano i wsp. 1991 [44]-[45].	111
Tabela 65. Opis metodyki badania Melekos i wsp. 1990 [50].	112
Tabela 66. Opis metodyki badania Melekos i wsp. 1993 [51]-[52].	113

Tabela 67. Opis metodyki badania DANcona i wsp. 1991 [54].....	114
Tabela 68. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja) vs brak interwencji; dane z referencji [47]-[49]^.	115
Tabela 69. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja) vs brak interwencji; dane z referencji	116
Tabela 70. Dodatkowe metody leczenia pacjentów, u których nastąpiła miejscowa progresja [58].	118
Tabela 71. Progresja i zgon w subpopulacji pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium T1G3 w poszczególnych okresach obserwacji [60]*.	119
Tabela 72. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja+4-miesięczna terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [43].	120
Tabela 73. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja + roczna terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [53].	120
Tabela 74. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja+2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [44].	121
Tabela 75. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja + 2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [50].	122
Tabela 76. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (indukcja + 2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [51]-[52].	123
Tabela 77. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [54].	124
Tabela 78. Charakterystyka metodologii badań porównujących terapię uzupełniającą BCG względem braku leczenia BCG.	125
Tabela 79. Skuteczność kliniczna terapii uzupełniającej BCG względem braku leczenia BCG; dane z badań [46]-[49], [55]-[61], [43], [53], [44]-[45], [50], [51]-[52], [54].	127
Tabela 80. Opis metodyki badania Lamm i wsp. 2000 [62].	131
Tabela 81. Opis metodyki badania Koga i wsp. 2010 [63].	132
Tabela 82. Opis metodyki badania Palou i wsp. 2001.	133
Tabela 83. Opis metodyki badania Akaza i wsp. 1995 [65].	134
Tabela 84. Opis metodyki badania Badalament i wsp. 1987 [66].	135
Tabela 85. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (3-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [62].	136
Tabela 86. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (9-miesięczna terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [63].	137
Tabela 87. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [64].	138
Tabela 88. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (roczna terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [65].	139
Tabela 89. Skuteczność kliniczna leczenia uzupełniającego BCG (2-letnia terapia podtrzymująca) vs brak interwencji; dane z referencji [66].	140
Tabela 90. Charakterystyka metodologii badań porównujących podtrzymującą terapię uzupełniającą BCG względem braku leczenia BCG, po wcześniejszym zastosowaniu terapii indukcyjnej BCG.	141
Tabela 91. Skuteczność kliniczna podtrzymującej terapii uzupełniającej BCG względem braku leczenia BCG, po wcześniejszym zastosowaniu terapii indukcyjnej BCG.	142
Tabela 92. Profil bezpieczeństwa terapii uzupełniającej BCG względem braku leczenia BCG; dane z referencji: [43], [44], [48], [50], [51], [53], [54], [55], [62], [66].	145
Tabela 93. Opis metodyki badania o akronimie CUETO 98013 [67].	152
Tabela 94. Opis metodyki badania Hinotsu i wsp. 2011 [68].	153
Tabela 95. Opis metodyki badania Hudson i wsp. 1987 [69].	154
Tabela 96. Opis metodyki badania Gruenwald i wsp. 1997 [70].	154
Tabela 97. Skuteczność kliniczna indukcji i 3-letniej terapii podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z	

referencji [67].	155
Tabela 98. Skuteczność kliniczna indukcji i 18-miesięcznej terapii podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [68].	156
Tabela 99. Skuteczność kliniczna indukcji i 2-letniej terapii podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [69]^.	157
Tabela 100. Skuteczność kliniczna indukcji i 6-tygodniowej terapii podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [70].	158
Tabela 101. Profil bezpieczeństwa terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [67], [68], [69], [70].	159
Tabela 102. Charakterystyka metodologii badań porównujących terapię indukcyjną + podtrzymującą BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG.	164
Tabela 103. Skuteczność kliniczna terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG vs samo leczenie indukcyjne BCG; dane z referencji [67], [68], [69], [70].	165
Tabela 104. Opis metodyki badania o akronimie EORTC 30962 [71]-[73].	167
Tabela 105. Skuteczność kliniczna 3-letniej terapii podtrzymującej BCG vs roczna terapia podtrzymująca BCG; dane z referencji [71]^.	168
Tabela 106. Profil bezpieczeństwa 3-letniej terapii podtrzymującej BCG vs roczna terapia podtrzymująca BCG; dane z referencji [72].	170
Tabela 107. Zdarzenia/działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem BCG-medac® [74].	172
Tabela 108. Leczenie objawów, oznak i zespołów objawowych [74].	174
Tabela 109. Przerwanie terapii uzupełniającej BCG ze względu na działania/zdarzenia niepożądane – dane dla pacjentów, którzy rozpoczęli terapię BCG; dane z referencji [72].	178
Tabela 110. Profil bezpieczeństwa terapii podtrzymującej BCG w zależności od czasu trwania terapii i zastosowanej dawki BCG; dane z referencji [72].	179
Tabela 111. Miejscowe i ogólnoustrojowe działania/zdarzenia niepożądane w zależności od czasu trwania terapii i zastosowanej dawki BCG; dane z referencji [72].	181
Tabela 112. Opcje postępowania w przypadku działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących dopęcherzowej terapii BCG [75].	183
Tabela 113. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.	228
Tabela 114. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego (data wyszukiwania: 21.10.2016 – 10.11.2016 rok).	229
Tabela 115. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego (data wyszukiwania: 12.11.2016 rok).	230
Tabela 116. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania BCG – RIVM (produkt leczniczy BCG-medac®) w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.	235
Tabela 117. Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.	236
Tabela 118. Charakterystyka populacji włączonej do badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26].	263
Tabela 119. Charakterystyka populacji włączonej do badania DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31].	263
Tabela 120. Charakterystyka populacji włączonej do badania Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33].	264
Tabela 121. Charakterystyka populacji włączonej do badania Witjes i wsp. 1993 [34].	265
Tabela 122. Charakterystyka populacji włączonej do badania Cho i wsp. 2012 [35].	265

Tabela 123. Charakterystyka populacji włączonej do badania Farah i wsp. 2014 [36].	266
Tabela 124. Charakterystyka populacji włączonej do badania Debruyne i wsp. 1985 [39].	267
Tabela 125. Charakterystyka populacji włączonej do badania Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38].	267
Tabela 126. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ströck i wsp. 2011 [40].	268
Tabela 127. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lamm i wsp. 1985 [46]-[49].	268
Tabela 128. Charakterystyka populacji włączonej do badania Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61].	269
Tabela 129. Charakterystyka populacji włączonej do badania Krege i wsp. 1996 [43].	269
Tabela 130. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ibrahim i wsp. 1988 [53].	270
Tabela 131. Charakterystyka populacji włączonej do badania Pagano i wsp. 1991 [44].	271
Tabela 132. Charakterystyka populacji włączonej do badania Melekos i wsp. 1990 [50].	271
Tabela 133. Charakterystyka populacji włączonej do badania D'Ancona i wsp. 1991 [54].	272
Tabela 134. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lamm i wsp. 2000 [62].	272
Tabela 135. Charakterystyka populacji włączonej do badania Koga i wsp. 2010 [44].	273
Tabela 136. Charakterystyka populacji włączonej do badania Palou i wsp. 2001 [64].	273
Tabela 137. Charakterystyka populacji włączonej do badania Akaza i wsp. 1995 [65].	274
Tabela 138. Charakterystyka populacji włączonej do badania Badalament i wsp. 1987 [66].	275
Tabela 139. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CUETO study 98013 [67].	275
Tabela 140. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hinotsu i wsp. 2011 [68].	276
Tabela 141. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hudson i wsp. 1987 [69].	277
Tabela 142. Charakterystyka populacji włączonej do badania Gruenwald i wsp. 1997 [69].	277
Tabela 143. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie EORTC 30962 (Oddens i wsp. 2013) [71]-[73].	278
Tabela 144. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34].	280
Tabela 145. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [67], [68], [70].	282
Tabela 146. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [62], [63], [43].	283
Tabela 147. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [44]-[45], [46]-[49], [64].	285
Tabela 148. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [65], [69], [71]-[73].	286
Tabela 149. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [50], [51]-[52], [66].	288
Tabela 150. Narzędzie <i>Cochrane Collaboration</i> do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [53], [54], [55]-[61].	289
Tabela 151. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	291
Tabela 152. Opis arkusza do oceny badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	292
Tabela 153. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.	293
Tabela 154. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.	295
Tabela 155. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.	296
Tabela 156. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	299
Tabela 157. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	304
Tabela 158. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [293].	305
Tabela 159. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [294], [295].	305
Tabela 160. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	306

Tabela 161. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.....	306
Tabela 162. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	306

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.....	232
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.....	233

12. ANEKS

12.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego obejmującego: leczenie raka *in situ* oraz leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom: raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej [Ta G1-G2 jeśli to jest guz wielogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [287] i *Cochrane Collaboration* [288] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [289]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.K., K.S.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniach 21.10.-12.11.2016 roku (data ostatniego wyszukiwania: 10.11.2016 w głównych bazach danych i 12.11.2016 w dodatkowych bazach danych). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i wtórnych) szukano także w innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

12.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. Wyszukiwania nie ograniczono do nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, jak również analizowanego szczepu BCG; badania odpowiadające analizowanej populacji oraz interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

Tabela 113. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Urinary Bladder Neoplasms OR Urinary Bladder Neoplasm OR Bladder Neoplasms OR Bladder Neoplasm OR Bladder Tumors OR Bladder Tumor OR Bladder Carcinoma OR Bladder Carcinomas OR Urinary Bladder Cancer OR Malignant Tumor of Urinary Bladder OR Cancer of the Bladder OR Bladder Cancer OR Bladder Cancers OR Cancer of Bladder OR urine bladder cancer</i>
AND	
Interwencja wnioskowana [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM]	<i>BCG Vaccine OR Bacillus Calmette Guerin Vaccine OR Calmette's Vaccine OR Calmette Vaccine OR Calmettes Vaccine OR b.c.g. vaccine OR bacille Calmette Guerin vaccine OR bcg cell wall vaccine</i>
AND	
Komparator (technologia opcjonalna)	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do komparatora</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawiązano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 114. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego (data wyszukiwania: 21.10.2016 – 10.11.2016 rok).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>Urinary Bladder Neoplasms OR Urinary Bladder Neoplasm OR Bladder Neoplasms OR Bladder Neoplasm OR urine bladder cancer</i> ^{1,3} <i>urinary AND ('bladder'/exp OR bladder) AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms) OR urinary AND ('bladder'/exp OR bladder) AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm) OR 'bladder'/exp OR bladder AND ('neoplasms'/exp OR neoplasms) OR 'bladder'/exp OR bladder AND ('neoplasm'/exp OR neoplasm) OR 'urine'/exp OR urine AND ('bladder'/exp OR bladder) AND ('cancer'/exp OR cancer)</i> ²	64 760	105 398	2 113
#2	<i>Bladder Tumors OR Bladder Tumor OR Bladder Carcinoma OR Bladder Carcinomas</i> ^{1,3} <i>'bladder'/exp OR bladder AND tumors OR 'bladder'/exp OR bladder AND ('tumor'/exp OR tumor) OR 'bladder'/exp OR bladder AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma) OR 'bladder'/exp OR bladder AND carcinomas</i> ²	66 997	106 379	2 043
#3	<i>Urinary Bladder Cancer OR Malignant Tumor of Urinary Bladder</i> ^{1,3} <i>urinary AND ('bladder'/exp OR bladder) AND ('cancer'/exp OR cancer) OR malignant AND ('tumor'/exp OR tumor) AND of AND urinary AND ('bladder'/exp OR bladder)</i> ²	57 982	32 202	1 709
#4	<i>Cancer of the Bladder OR Bladder Cancer OR Bladder Cancers OR Cancer of Bladder</i> ^{1,3} <i>'cancer'/exp OR cancer AND of AND the AND ('bladder'/exp OR bladder) OR 'bladder'/exp OR bladder AND ('cancer'/exp OR cancer) OR 'bladder'/exp OR bladder AND ('cancers'/exp OR cancers) OR 'cancer'/exp OR cancer AND of AND ('bladder'/exp OR bladder)</i> ²	68 921	108 065	2 754
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	74 566	110 855	3 183
Interwencja wnioskowana [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin)]				
#6	<i>BCG Vaccine OR b.c.g. vaccine</i> ^{1,3} <i>'bcg'/exp OR bcg AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR 'b.c.g./exp OR b.c.g. AND ('vaccine'/exp OR vaccine)</i> ²	19 710	35 735	1 188
#7	<i>Bacillus Calmette Guerin Vaccine OR bacille Calmette Guerin vaccine</i> ^{1,3} <i>'bacillus'/exp OR bacillus AND calmette AND guerin AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR bacille AND calmette AND guerin AND ('vaccine'/exp OR vaccine)</i> ²	20 345	6 659	539
#8	<i>Calmette's Vaccine OR Calmette Vaccine OR Calmettes Vaccine</i> ^{1,3} <i>calmette AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR calmettes AND ('vaccine'/exp OR vaccine)</i> ²	19 924	7 293	550

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
#9	<i>bcg cell wall vaccine</i> ^{1,3} <i>'bcg'/exp OR bcg AND ('cell'/exp OR cell) AND wall AND ('vaccine'/exp OR vaccine)</i> ²	367	685	13
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	20 412	35 992	1 205
Razem (opracowania wtórne)				
#11	#5 AND #10	2 411	4 821	290
#12	#11*	456	32	23
#13	#12^	367	24	-
Razem (badania pierwotne) – efektywność kliniczna i praktyczna				
#14	#5 AND #10	2 411	4 821	290
#15	#14**	438	61	264
#16	#15^	357	47	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Word variations have been searched; **zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne oraz randomizowane i nierandomizowane badania dotyczące szczepu BCG-RIVM w analizowanym wskazaniu. W przypadku braku badań pozwalających na bezpośrednie porównanie szczepu BCG-RIVM z wybranymi komparatorami wykorzystano badania RCT dotyczące stosowania innych szczepów BCG, których wyniki planowano poddać meta-analizie.

12.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono również przeszukania w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 115. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych dla zastosowania produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego (data wyszukiwania: 12.11.2016 rok).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	3
Centre for Reviews and Dissemination	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	105
	#2	<i>(Bacillus Calmette Guerin OR BCG) AND Bladder</i>	25

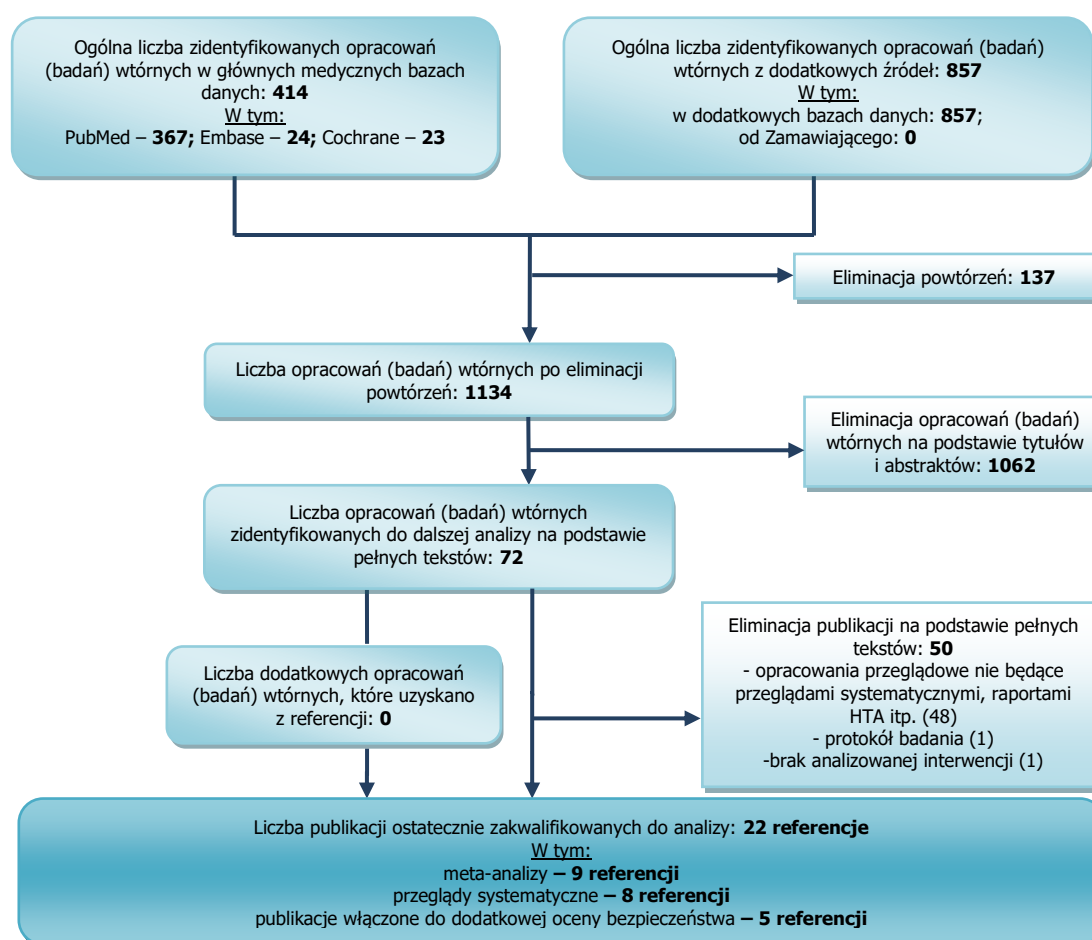
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
		<i>Cancer</i>	
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>(Bacillus Calmette Guerin OR BCG) AND Bladder Cancer</i>	21
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>(Bacillus Calmette Guerin OR BCG) AND Bladder Cancer</i>	26
Health Canada	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	3
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	0
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	27
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	1
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	3
The Swedish Council on Health Technology Assessment	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	1
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	8
Thompson Micromedex®	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	62
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	1
Trip Database	#1	<i>(Bacillus Calmette Guerin OR BCG) AND Bladder Cancer</i>	676
Badania pierwotne			
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>(Bacillus Calmette Guerin OR BCG) AND Bladder Cancer</i>	95
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>(Bacillus Calmette Guerin OR BCG) AND Bladder Cancer</i>	5
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	#1	<i>(Bacillus Calmette Guerin OR BCG) AND Bladder Cancer</i>	85
European Society for Medical Oncology (ESMO)	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	5
American Cancer Society (ACS)	#1	<i>Bacillus Calmette Guerin OR BCG</i>	7

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

12.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej bakterii BCG w analizowanym wskazaniu. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych).

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



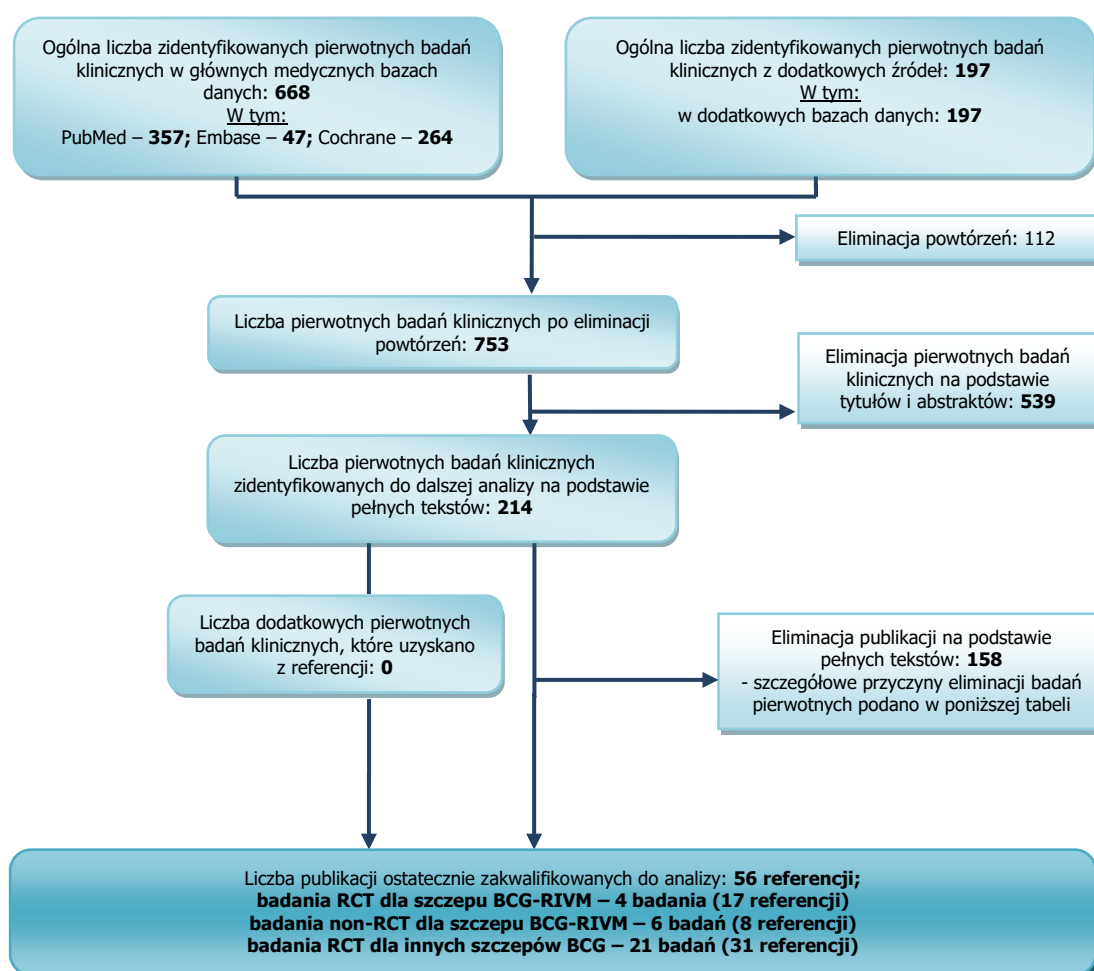
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów

opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 16 opracowań wtórnych (8 meta-analiz [1]-[2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9] i 8 przeglądów systematycznych [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]) dotyczących immunoterapii BCG u pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego,
- 5 referencji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego BCG w analizowanym wskazaniu (ChPL BCG-medac® [74], wytyczne polskiego Towarzystwa Urologicznego w których podano schemat postępowania w przypadku wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych podczas leczenia uzupełniającego BCG podawanym dopęcherzowo [75] oraz 3 przeglądy systematyczne dotyczące działań/zdarzeń niepożądanych towarzyszących leczeniu uzupełniającemu BCG stosowanemu w terapii nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego [76], [77], [78].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Zidentyfikowano:

- 10 badań pierwotnych w których stosowano szczep BCG-RIVM (4 badania randomizowane [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34] i 6 badań nierandomizowanych [35], [36], [37]-[38], [39], [40], [41]-[42]),
- 8 badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii uzupełniającej BCG względem braku interwencji (brak stosowania terapii uzupełniającej BCG) [43], [44]-[45], [46]-[49], [50], [51]-[52], [53], [54], [55]-[61],
- 8 badań RCT pozwalających na bezpośrednie porównanie terapii uzupełniającej (leczenie podtrzymujące) BCG względem braku interwencji – w badaniach tych randomizacja następowała po ukończeniu leczenia BCG w ramach indukcji u wszystkich pacjentów [62], [63], [64], [65], [66],
- 4 badania RCT pozwalające na bezpośrednie porównanie terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem samego leczenia indukcyjnego BCG [67], [68], [69], [70],
- 1. badanie dotyczące porównania 3-letniej terapii podtrzymującej BCG względem rocznej terapii podtrzymującej BCG [71]-[73].

12.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane publikacje dotyczące zastosowania produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, z wyjątkiem:

- opracowań przeglądowych (nie będących: raportem HTA, przeglądem systematycznym, meta-analizą, analizą zbiorczą),
- opracowań wtórnych i badań pierwotnych w których BCG podawano w skojarzeniu z innymi preparatami/lekami,
- opracowań wtórnych i badań pierwotnych w których nie oceniano wybranych komparatorów (np. wykluczano badania w których komparatorem była chemioterapia),
- badań pierwotnych w których porównywano różne szczepy BCG nieuwzględniające szczepu BCG-RIVM,
- badań pierwotnych w których porównywano różne dawki preparatów BCG nieuwzględniające szczepu BCG-RIVM lub stosowano niepełną dawkę BCG,
- opisów przypadków (ze względu na brak podania szczepu BCG w większości opisów przypadków),
- opracowań farmakoekonomicznych i kosztowych,
- badań:

- oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
- przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
- przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
- oceniających efektywność kosztową.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 116. Przyczyny wykluczenia z analizy klinicznej publikacji dotyczących zastosowania BCG – RIVM (produkt leczniczy BCG-medac®) w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej		Referencje
Opracowania wtórne-przeglądy niesystematyczne		[79]-[126]
Opracowania wtórne-protokół opracowania wtórnego bez podania wyników		[127]
Opracowania wtórne-brak analizowanej populacji		[128]
Badania pierwotne – RCT	porównanie różnych szczepów nieuwzględniające szczepu BCG-RIVM	[129]-[137]
	porównanie różnych dawek preparatów BCG nieuwzględniające szczepu BCG-RIVM	[138]-[151]
Badania RCT/analizy wtórne badań RCT w których nie oceniano wybranych komparatorów i szczepu BCG-RIVM		[152]-[174]
Zastosowanie terapii sekwencyjnej		[175]
Badania non-RCT/jednoramienne w których nie badano szczepu BCG-RIVM		[176]-[263]
Brak oceny klinicznych punktów końcowych, zastosowanie różnych szczepów BCG bez wyodrębnienia oddzielnych wyników		[264]-[266]
Abstrakty dotyczące włączonych do analizy badań RCT, opisujące wstępne wyniki badań		[267]-[270]
Protokół badania bez podania wyników		[271]
Analiza wtórna wyników badania [71]-[73]		[272]
Komentarz do badania		[273]
Wykluczenie ze względu na język publikacji (japoński)		[274]-[275]
Brak dostępu do pełnych tekstów		[276]-[286]

12.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego] szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [290].

12.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 117. Charakterystyka randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne z zastosowaniem szczepu BCG-RIVM					
Badanie RCT Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]	<p>Wieloośrodkowe (27 ośrodków), randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: kwiecień 1987 – grudzień 1990.</p> <p>Sponsor: <i>Dutch Southeast Cooperative Urological Group</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG-RIVM. <u>Grupa kontrolna:</u> terapia indukcyjna BCG-Tice. <u>Grupa kontrolna:</u> terapia mitomycyną (MMC).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 7-20 dni po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do trzech grup: grupa badana: terapia indukcyjna BCG-RIVM (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=159. grupa kontrolna: terapia indukcyjna BCG-Tice (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=154. grupa kontrolna: terapia mitomycyną – MMC (MMC podawana 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 1 raz w miesiącu przez ogółem 6 miesięcy); N=156.</p> <p>BCG (szczep RIVM lub Tice – 5 x 10⁸ bakterii rozpuszczone w 50</p>	<p><u>Skuteczność:</u> -przeżycie wolne od choroby, -nawrót, -progresja.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Spośród 469 zrandomizowanych pacjentów 32 chorych (6,8%) zostało wykluczonych z analizy, z badania utracono 3 chorych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego pierwotny lub nawracający, nieinwazyjny brodawczakowaty rak o pochodzeniu nabłonkowym w stadium Ta lub T1 lub pierwotny lub współistniejący rak <i>in situ</i>, - całkowita resekcja zmian nowotworowych, -pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze dopęcherzowe lub systemowe leczenie cytotoksyczne, -radioterapia, -nawracające, poważne, obustronne infekcje bakteryjne dróg moczowych, -inny niż rak o pochodzeniu nabłonkowym nowotwór pęcherza moczowego, -drugi pierwotny nowotwór (za wyjątkiem raka podstawnkomórkowego i płaskonabłonkowego skóry).</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>ml soli fizjologicznej), podawany dopęcherzowo. Mitomycyna – 30 mg w 50 ml soli fizjologicznej, podawana dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia BCG: 6 tygodni, okres leczenia MMC: 6 miesięcy; okres obserwacji: średnia 32 miesiące (zakres: 12-56 miesięcy) [20]; średnia 36 miesięcy (zakres: 2-81 miesięcy) [21], [22].</p>			
Badanie RCT DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31]	<p>Wieloośrodkowe (24 ośrodki), randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: styczeń 1985 – październik 1986.</p> <p>Sponsor: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Group and Dutch Southeast Cooperative Urological Group.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG-RIVM. <u>Grupa kontrolna:</u> terapia mitomycyną (MMC).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 7-15 dni po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do dwóch grup: grupa badana: terapia indukcyjna BCG-RIVM (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=171. grupa kontrolna: terapia mitomycyną – MMC (MMC podawana 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie 1 raz w miesiącu przez ogółem 6 miesięcy); N=173.</p> <p>BCG (szczep RIVM – 5 x 10⁸ bakterii rozpuszczone w 50 ml soli fizjologicznej), podawany dopęcherzowo.</p>	<p><u>Skuteczność:</u> -nawrót, -progresja, -zgon.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>W okresie obserwacji którego mediana wynosiła 7,2 lata, z badania utracono 10% chorych w grupie badanej i 7% chorych w grupie kontrolnej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z pierwotnym lub nawracającym, nieinwazyjnym (Ta lub T1), nabłonkowym (brodawczakowatym) rakiem pęcherza moczowego oraz z rakiem <i>in situ</i>, -pacjenci poddani TURBT. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -wcześniejsze dopęcherzowe lub systemowe leczenie cytotoksyczne, -radioterapia, -nawracające, poważne, infekcje bakteryjne dróg moczowych, -inny niż rak o pochodzeniu nabłonkowym nowotwór pęcherza moczowego, -drugi pierwotny nowotwór (za wyjątkiem raka podstawnkomórkowego i płaskonabłonkowego skóry).</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>Mitomycyna – 30 mg w 50 ml soli fizjologicznej, podawana dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia BCG: 6 tygodni, okres leczenia MMC: 6 miesięcy; okres obserwacji: mediana 7,2 lata (maksymalnie 10,6 lat) [31]; średnia dla obu grup 21,25 miesiąca (21,06 w grupie BCG i 21,43 w grupie MMC) [30], 12 miesięcy [27], średnia 13 miesięcy [28], średni okres obserwacji 34 miesiące [29].</p>			
<p>Badanie Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33]</p>	<p>Wielośrodkowe, randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: 1995 –2002.</p> <p>Sponsor: <i>Medac GmbH, Wedel, Germany</i>.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG-RIVM.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> terapia indukcyjna mitomycyną (MMC).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> terapia indukcyjna i podtrzymująca mitomycyną (MMC).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 4 tygodnie po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do dwóch grup:</p> <p>grupa badana: terapia indukcyjna BCG-RIVM (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=163.</p> <p>grupa kontrolna: terapia mitomycyną – MMC (MMC podawana 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=179.</p> <p>grupa kontrolna: terapia mitomycyną – MMC (MMC</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>-przeżycie wolne od nawrotu, nawrót, -progresja, -zgon.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>W grupie leczonej BCG 5/163 (3,1%) chorych nie otrzymało wszystkich planowanych wlewek, w grupie leczonej indukcyjnie mitomycyną 8/179 (4,5%) chorych, natomiast w grupie leczonej mitomycyną przez 3 lata 7,9% chorych ukończyło pełny cykl podań. Z badania utracono ogółem 11 pacjentów.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z pierwotnym, nabłonkowym rakiem pęcherza moczowego lub chorzy z nawrotem po zabiegu TURBT bez wcześniejszej terapii uzupełniającej, -histopatologicznie potwierdzony rak pośredniego ryzyka pTaG1 (rozmiar >3 cm, nawracający lub wieloogniskowy) lub pTaG2 do stadium pT1 (o stopniu złośliwości G1-3), -chorzy z guzem pT1G3 w przypadku jednoogniskowego niewielkiego guza (średnica ≤2,5 cm), -w przypadku guza pT1 wszyscy chorzy poddani ponownemu zabiegowi TURBT 14-30 dni po pierwszej resekcji zmian ale przed randomizacją, -pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -choroba inwazyjna lub współistniejąca rak <i>in situ</i>, -zajęcie węzłów chłonnych lub przerzuty odległe, -guz pT1G3 o rozmiarze >2,5 cm, -ciąża,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>podawana 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni, a następnie 1 raz w miesiącu przez ogółem 3 lata); N=173.</p> <p>BCG (szczep RIVM – 2 x 10⁸ CFU rozpuszczone w 20 ml roztworu), podawany dopęcherzowo. Mitomycyna – 20 mg w 20 ml roztworu, podawana dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia BCG: 6 tygodni, okres leczenia MMC: 6 tygodni lub 3 lata; okres obserwacji: mediana 2,9 lat [zakres: 0-6,6 lat].</p>			<p>-choroba psychiczna, -zaburzenia funkcji nerek, -wtórna choroba nowotworowa.</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złożoności guza.</p>
Badanie Witjes i wsp. 1993 [34]	<p>Randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: czerwiec 1986 – czerwiec 1989.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna + podtrzymująca BCG-RIVM (podania dopęcherzowe).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> terapia indukcyjna + podtrzymująca BCG-RIVM (podania dopęcherzowe i śródskórne).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 3 tygodnie po zabiegu TURBT pacjentów przydzielano do dwóch grup: grupa badana: terapia indukcyjna BCG-RIVM (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca BCG-RIVM (6 dwutygodniowych podań BCG i 8 comiesięcznych podań BCG-w</p>	<p><u>Skuteczność:</u> nawrót, -progresja.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>18 chorych z grupy kontrolnej i 15 z grupy badanej ukończyło badanie, jednego chorego utracono z okresu obserwacji, u 7 chorych nie była możliwa ocena skuteczności.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z nabłonkowym, nieinwazyjnym (pTa G1-3 i/lub rakiem <i>in situ</i>), -co najmniej 2 nawroty w ostatnich 5 latach pomimo stosowania chemioterapii dopęcherzowej, -brak wcześniejszej immunoterapii i radioterapii, -pacjenci po TURBT, -rozpoczęcie terapii BCG następowało w okresie 3 tygodni po TURBT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>sumie 20 wlewek w czasie 1 roku); N=24. grupa kontrolna: schemat terapeutyczny jak w grupie badanej, dodatkowo podczas leczenia indukcyjnego podawano śródskórną BCG-RIVM; N=25.</p> <p>BCG (szczep RIVM – 1 x 10⁹ CFU w 10,5 mg suchej masy, rozpuszczone w 50 ml soli fizjologicznej), podawany dopęcherzowo + BCG-RIVM podawany śródskórną (7 x 10⁷ CFU w 0,54 mg suchej masy).</p> <p>Okres leczenia BCG: 1 rok; okres obserwacji: średnia 41 miesięcy [zakres: 0,5-65 miesięcy], mediana w grupie badanej 44 miesiące, w grupie kontrolnej 43 miesiące.</p>			
Nierandomizowane badania kliniczne z zastosowaniem szczepu BCG-RIVM					
<p>Badanie Cho i wsp. 2012 [35]</p>	<p>Badanie obserwacyjne przeprowadzone w Korei – retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, typ IIID[^]. Czas trwania badania: marzec 2001 – kwiecień 2011.</p> <p>Sponsor: <i>Korean National Cancer Center Grant, No. 1010850.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka nawrotu (pierwotny T1G3).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do dwóch grup: grupa badana: terapia indukcyjna BCG-RIVM (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) lub terapia indukcyjna BCG-RIVM + leczenie podtrzymujące BCG-RIVM (3 podania raz na tydzień w 3., 6., 12. i 18. miesiącu); N=53. grupa kontrolna: terapia</p>	<p><u>Skuteczność:</u> -przeżycie wolne od nawrotu, -nawrót, -progresja.</p>	<p>Nie dotyczy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z histopatologicznie potwierdzonym pierwotnym rakiem pęcherza moczowego w stadium T1G3 (definiowanym jako T1G3 podczas pierwszego rozpoznania raka pęcherza moczowego), -pacjenci poddani zabiegowi TURBT,</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -wtórny T1G3 i/lub rak <i>in situ</i>, -konieczność natychmiastowej cystektomii, -wcześniejsza radioterapia miednicy lub chemioterapia, -przewlekłe infekcje dróg moczowych, -inny rak.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>mitomycyną – MMC (MMC podawana 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) lub MMC przez 6 tygodni + comiesięczne podania MMC przez rok; N=54.</p> <p>BCG (szczep RIVM – 2 x 10⁸ CFU), podawany dopęcherzowo. Mitomycyna – 30 mg, podawana dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia BCG: 6 tygodni – 18 miesięcy, okres leczenia MMC: 6 tygodni – 12 miesięcy; okres obserwacji: średnia 24,3±28,6 miesiąca.</p>			Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 2004.
Badanie Farah i wsp. 2014 [36]	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, typ IID[^]. Czas trwania badania: styczeń 2003 –grudzień 2012.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE – 6 punktów.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> po 2-3 tygodniach od drugiego TURBT pacjenci rozpoczęli terapię BCG: indukcyjną (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + leczenie podtrzymujące BCG-RIVM (comiesięczne podania przez 1 rok); N=60.</p> <p>BCG (szczep RIVM – 2-3 x 10⁸ CFU rozpuszczone w 50 ml soli fizjologicznej), podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia – 1 rok, okres obserwacji: mediana 3,98 lat (zakres: 8,28-93,6 miesięcy); średnia 4,1 lat.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -przeżycie całkowite, -przeżycie wolne od nawrotu, -nawrót, -progresja, -niepowodzenie leczenia, -nietolerancja BCG. 	Z 60 chorych 18 (30%) nie ukończyło zaplanowanego protokołu badania.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rak pęcherza moczowego o pochodzeniu nabłonkowym w stadium pTa/pT1 z lub bez współistniejącego raka <i>in situ</i> lub z pierwotnym rakiem <i>in situ</i>, -pacjenci nieleczeni wcześniej BCG, -rak o wysokim stopniu złośliwości Ta/T1 wraz z rakiem <i>in situ</i> oraz pacjenci z rakiem niskiego stopnia złośliwości ale o wysokim ryzyku nawrotu/progresji (guz wieloogniskowy i nawracający), -pacjenci poddani zabiegowi TURBT, -pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -brak danych. <p>Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 2004.</p>
Badanie Debruynne i wsp. 1985 [39]	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, typ IID [^] .	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.	Ocena profilu bezpieczeństwa.	brak	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nawracający powierzchowny

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE – 3 punkty.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> po 10 dniach od TURBT pacjenci rozpoczynali terapię indukcyjną BCG: (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=27.</p> <p>BCG (szczep RIVM –1 x 10⁹ rozpuszczone w 50 ml soli fizjologicznej), podawany dopęcherzowo + BCG-RIVM podawany śródskórnym (18 x 10⁷).</p> <p>Okres leczenia BCG: 6 tygodni; okres obserwacji: 18 tygodni.</p>			<p>(nieinwazyjny) rak pęcherza moczowego, -po zabiegu TURBT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-nie podano.</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>
<p>Badanie Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, jednoramienne, typ IID[^].</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p> <p>Sponsor: Brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Ocena w skali NICE – 4 punkty.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> po 10 dniach od TURBT pacjenci rozpoczynali terapię indukcyjną BCG: (BCG-RIVM podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=30.</p> <p>BCG (szczep RIVM –1 x 10⁹ – 10,5 mg suchej masy rozpuszczone w 50 ml soli fizjologicznej), podawany dopęcherzowo + BCG-RIVM podawany śródskórnym (0,8 x 10⁷ – 0,48 mg suchej masy w wewnętrznej części górnej części nogi).</p> <p>Okres leczenia BCG: 6 tygodni; okres obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>brak</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>-nawracający powierzchowny (nieinwazyjny) rak pęcherza moczowego (pTaG1-3 i pT1G2-G3), -po zabiegu TURBT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>-nie podano.</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>
<p>Badanie Lamm i wsp. 1992 [41]-[42]</p>	<p>Badanie retrospektywne, opis serii przypadków, typ IVA[^].</p> <p>Czas trwania badania: nie podano.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> grupa badana:</p>	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Nie dotyczy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>-pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego, leczeni BCG w ramach leczenia uzupełniającego.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE – 3 punkty.	BCG podawane dopęcherzowo w ramach leczenia uzupełniającego; N=2 602. BCG (szczep RIVM, Armand Frappier, Tice, Connaught, Pasteur), podawany dopęcherzowo, nie podano dawki. Okres leczenia BCG i obserwacji: nie podano.			<u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano. Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Badanie Ströck i wsp. 2011 [40]	Badanie retrospektywne, opis serii przypadków, typ IVA [^] . Pacjenci leczeni w okresie od 1986 roku do 2008 roku w Szwecji. Sponsor: Brak danych. Badanie opublikowane. Ocena w skali NICE – 4 punkty.	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. <u>Schemat leczenia:</u> grupa badana: terapia indukcyjna BCG: (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) i/lub terapia podtrzymująca BCG (raz w miesiącu); N=13. BCG (szczep RIVM u 10 chorych i Tice u 3 chorych), podawany dopęcherzowo. Okres leczenia BCG: kilkanaście tygodni; okres obserwacji: do 34 miesięcy.	Ocena profilu bezpieczeństwa.	Nie dotyczy	<u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego w stadium Ta-T1 i G2-G3 oraz rakiem <i>in situ</i> leczeni terapią uzupełniającą BCG. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -nie podano. Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Randomizowane badania kliniczne: immunoterapia BCG vs brak interwencji					
Badanie RCT Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, niezamaskowane, grupy równoległe, typ IIA [^] , brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>). Czas trwania badania: styczeń	Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego o pośrednim i wysokim ryzyku. Poniżej podano najbardziej aktualne dane z badania przedstawione w ref. [48]. <u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji.	<u>Skuteczność:</u> -przeżycie wolne od nawrotu, -nawrót. Ocena profilu bezpieczeństwa.	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z przejściowokomórkowym, pierwotnym lub nawracającym rakiem pęcherza moczowego w ciągu 3 lat od rejestracji, potwierdzonym wynikiem biopsji. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>1978 - bd.</p> <p><i>Sponsor: NCI N01-CM-74192, ROI CA 27922, and the Veterans Administration.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> w okresie około 2 tygodni po zabiegu TURBT, pacjentów przydzielono do dwóch grup:</p> <p>grupa badana: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=30;</p> <p>grupa kontrolna: brak interwencji; N=29.</p> <p>Liofilizowany BCG (szczep Pasteur, 120 mg rozpuszczony w 50 ml soli fizjologicznej podawany dopecherzowo, w tym samym czasie 5 mg BCG podawane przezskórnie w postaci nakłuć części przyśrodkowej uda).</p> <p>Okres leczenia: 6 tygodni grupa badana, brak leczenia - grupa kontrolna; okres obserwacji (zakres: 3 do 30 miesięcy) [48], mediana 30 miesięcy (zakres: 3 do 60 miesięcy) [49].</p>			<p>Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją ang. <i>American Joint Committee grading system.</i></p>
<p>Badanie RCT Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61]</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, niezamaskowane, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas trwania badania: marzec 1978 – lipiec 1981.</p> <p><i>Sponsor: Public Health Service grant.</i></p>	<p>Pacjenci z rakiem pęcherza moczowego o pośrednim i wysokim ryzyku nawrotu, również rakiem inwazyjnym w wywiadzie.</p> <p><u>Grupa badana:</u> leczenie indukcyjne BCG.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 2-3 tygodni po zabiegu resekcji + fulguracji-(niszczenie tkanki iskrą elektryczną) pacjentów przydzielono do dwóch grup:</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -nawrót, - przeżycie wolne od nawrotu, -progresja, -przeżycie wolne od progresji, -przeżycie całkowite. <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Spśród 45 pacjentów zrandomizowanych do grupy kontrolnej utracono 2.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wielogniskowy, nawracający, powierzchowny (nieinwazyjny) rak pęcherza moczowego, potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego, -rak brodawczakowaty ± rak <i>in situ</i>, o stopniu złośliwości II-IV i stadium zaawansowania: Tis, Ta, T1 (ocena według ang. <i>American Joint Committee</i>), -włączano również pacjentów, z inwazyjnym rakiem pęcherza moczowego w wywiadzie, - brak wskazania do natychmiastowej cystektomii,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane,	<p>grupa badana: terapia indukcyjna (BCG 1 raz na tydzień przez 6 tygodni, podawane dopęcherzowo i podskórnio); N=43.</p> <p>grupa kontrolna: brak interwencji; N=45.</p> <p>BCG (szczep Pasteur, 120 mg; rozpuszczony w 50 ml roztworu soli); podawany dopęcherzowo oraz BCG (brak podania szczepu – dostarczony przez <i>Institute for Tuberculosis Research</i>, 5×10^7 CFU) podawany przezskórnio.</p> <p>Okres leczenia: 6 tygodni grupa badana; brak terapii w grupie kontrolnej; okres obserwacji: mediana 30 miesięcy (zakres: 24-52 miesiące) [55], [57]; 72 miesiące (zakres: 14-108 miesięcy) [58]; okres obserwacji – 10 lat [59], co najmniej 15 lat [60].</p>			<p>-pismemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak.</p> <p>Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją ang. <i>American Joint Committee</i>.</p>
Badanie RCT Krege i wsp. 1996 [43]	<p>Wielośrodkowe, randomizowane kontrolowane, niezamaskowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: sierpień 1985 – wrzesień 1992.</p> <p>Sponsor: <i>grant Ministry od</i></p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka nawrotu.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia BCG.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji.</p> <p><u>Nie uwzględniono pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej mitomycyne, ze względu na fakt, że nie stanowiła ona komparatora w niniejszej analizie.</u></p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 6 tygodni po TURBT i wykazanej doszczętej</p>	<p><u>Skuteczność:</u> -przeżycie wolne od nawrotu, -progresja.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Spośród zrandomizowanych pacjentów, łącznie 100 (29,7%) zostało utraconych z badania;</p> <p>- 43 z grupy badanej (42,2%): 12 z powodu niestosowania się do zaleceń terapii; 4 z powodu zmiany terapii; 3 z powodu zgonu; 19 z powodu utraty kontroli i 5 z innych powodów);</p> <p>- 22 z grupy badanej (18,0%): 5 z powodu niestosowania się do zaleceń terapii; 4 z powodu zgonu; 12 z powodu utraty kontroli; 9 z innych powodów).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego powierzchowny (nieinwazyjny) nowotwór pęcherza moczowego, w stopniu zaawansowania pTa/1 o stopniu złośliwości 1-3 (pierwotny nowotwór w stadium pTa o stopniu złośliwości 1 stanowił kryterium wykluczenia), - całkowita resekcja nowotworu, - brak rozpoznania choroby podczas cystoskopii po 6 tygodniach, - brak przerzutów, nowotworu górnych dróg moczowych, wodonercza, innej choroby nowotworowej lub aktywnej gruźlicy,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<i>Science and Technology, Germany.</i> Badanie opublikowane.	resekcji nowotworu pacjentów przydzielono do grup: grupa badana: terapia BCG (leczenie indukcyjne: BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni - jednocześnie 1. podanie dopęcherzowe i przezskórne w postaci wielokrotnych nakłuć, następnie terapia podtrzymująca BCG 1 raz w miesiącu, przez 4 miesiące); N=102; grupa kontrolna: brak interwencji; N=122. BCG (szczep Connaught: 120 mg rozpuszczone w 50 ml roztworu chlorku sodu, podawane dopęcherzowo oraz 0,5 mg BCG podawane przezskórnie). Okres leczenia: grupa badana - 5,5 miesiąca; grupa kontrolna – brak leczenia. Okres obserwacji: 36 miesięcy; średni czas obserwacji 20,18±15,76 miesiąca.			- niestosowanie chemioterapii dopęcherzowej przez 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania oraz radioterapii, - brak technicznych przeciwwskazań do terapii dopęcherzowej (np. przykurczu pęcherza), - brak ostrej infekcji dróg moczowych, - białe krwinki > 3000/μl, płytki krwi >100 000/μl, kreatynina w surowicy <2,0 mg%, - świadoma zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -pierwotny, powierzchniowy rak pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania pTa, o stopniu złośliwości 1. Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Badanie RCT Ibrahim i wsp. 1988 [53]	Randomizowane, kontrolowane, niezamaskowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA [^] , brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>). Czas rekrutacji pacjentów do badania: brak danych.	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego lub wysokiego ryzyka. <u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG+ terapia podtrzymująca BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji. <u>Nie uwzględniono pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej maltozę, ze względu</u>	<u>Skuteczność:</u> -wskaznik nawrotu, -współczynnik nawrotu, -czas przeżycia wolny od nawrotu. Ocena profilu bezpieczeństwa.	Brak danych.	<u>Kryteria włączenia:</u> - potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego nawracający, powierzchniowy (nieinwazyjny) nowotwór pęcherza moczowego, -pacjenci wolni od choroby po wcześniejszym zabiegu TURBT, - co najmniej 1 nieleczony nawrót choroby po zabiegu TURBT, - brak infekcji dróg moczowych, - brak niedożywienia, - niestosowanie chemioterapii i radioterapii ani żadnego innego leczenia

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane,	<u>na fakt, że nie stanowiła ona komparatora w niniejszej analizie.</u> <u>Schemat leczenia:</u> wszyscy pacjenci poddani zostali zabiegowi TURBT. grupa badana: 1 dawka BCG podana 2 dni przed TURBT, następnie leczenie indukcyjne (BCG podawane co tydzień przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG podawane w 3., 6. i 12. miesiącu); N=17; grupa kontrolna: brak interwencji; N=15. BCG (szczep Montreal 120 mg rozpuszczone w 50 ml roztworu soli do irygacji, podawane dopęcherzowo). Okres leczenia: grupa badana – 12 miesięcy; grupa kontrolna – brak leczenia. Okres obserwacji: 24 miesiące; średni czas obserwacji 28±13,95 miesięcy w grupie badanej oraz 22,93±15,04 miesiąca w grupie kontrolnej.			dotodkowego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak. Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Badanie RCT Pagano i wsp. 1991 [44]	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, niezamaskowane, grupy równoległe, typ IIA [^] , brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>). Czas trwania badania: luty 1986 – listopad 1988. Sponsor: brak danych	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego ryzyka. <u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna + podtrzymująca BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji. <u>Nie uwzględniono grupy pacjentów wysokiego ryzyka leczonych BCG (rak <i>in situ</i> oraz rak naciekający tkanke łączną</u>	<u>Skuteczność:</u> - całkowita odpowiedź na leczenie, - brak odpowiedzi na leczenie, progresja, wskaźnik nawrotu. Ocena profilu bezpieczeństwa.	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z powierzchownym (nieinwazyjnym) rakiem pęcherza moczowego (stadium zaawansowania Ta, T1 i rak <i>in situ</i>), do grupy badanej i kontrolnej przydzielano tylko chorych z wieloogniskowym (ponad 3 guzy nowotworowe) rakiem brodawkowatym (stadium zaawansowania Ta i T1), u których przeprowadzono doszczętną resekcję widocznych zmian nowotworowych; pozostali chorzy wysokiego ryzyka

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane.	<p><u>pod nabłonkiem), ponieważ do tej grupy pacjenci zostali przydzieleni bez randomizacji, na podstawie ryzyka nawrotu).</u> Schemat leczenia: po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do dwóch grup: grupa badana: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni, w przypadku nawrotu lub choroby resztkowej bez progresji podawano kolejny 6-tygodniowy cykl leczenia BCG) + terapia podtrzymująca (BCG 1 raz w miesiącu przez rok, następnie 1 raz co 3 miesiące przez drugi rok); N=70; grupa kontrolna: brak interwencji; N=63.</p> <p>BCG (szczep Pasteur; 75 mg [4-5 x 10⁸ CFU] rozpuszczony w 50 ml soli fizjologicznej); podawany doustnie.</p> <p>Okres leczenia: ponad 2 lata grupa badana, brak leczenia - grupa kontrolna; okres obserwacji, mediana: 21,5 miesiąca w grupie badanej i 21,1 miesiąca w grupie kontrolnej (zakres: 13 do 43 miesięcy).</p>			<p>nawrotu (m. in. z rakiem <i>in situ</i> leczenia byli BCG bez randomizacji).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -brak danych.</p> <p>Oceny stopnia zaawansowania/złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO.</p>
Badanie RCT Melekos i wsp. 1990 [50]	Randomizowane kontrolowane, niezamaskowane badanie kliniczne, typ IIA [^] , brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-</i>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG..</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - przeżycie wolne od nawrotu, -nawrót, -progresja.</p> <p>Ocena profilu</p>	Brak danych.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pierwotny lub nawracający rak pęcherza moczowego poprzedzony TURBT, - potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego powierzchowny (nieinwazyjny) rak pęcherza moczowego o stopniu zaawansowania Ta, T1, lub rak <i>in</i></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><i>inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane</p>	<p><u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> W okresie 2-3 tygodni od doszczętej resekcji guza pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup (2:1): grupa badana: terapia indukcyjna BCG (BCG 1 raz na tydzień przez 8 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG co 3 miesiące w okresie do 2 lat, u pacjentów bez objawów nawrotu choroby); N=67. grupa kontrolna: brak interwencji; N=33.</p> <p>BCG (szczep Pasteur – 150 mg rozpuszczony w 50 ml soli do irygacji), podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia: do 24 miesięcy grupa badana; grupa kontrolna-brak leczenia; okres obserwacji: co najmniej 24 miesiące.</p>	<p>bezpieczeństwa.</p>		<p><i>situ</i>,</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z pojedynczymi lub wieloogniskowymi guzami, - pacjenci po doszczętej resekcji guzów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uprzednio stosowana chemioterapia lub radioterapia. <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>
<p>Badanie RCT Melekos i wsp. 1993 [51]-[52]</p>	<p>Randomizowane kontrolowane, niezamaskowane badanie kliniczne, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim i pośrednim ryzyku nawrotu.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG..</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> brak leczenia.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> W okresie 2-tygodni od doszczętej resekcji guza pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup (2:1):</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od nawrotu, -nawrót, -progresja. <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Brak danych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwotny lub nawracający rak pęcherza moczowego, - potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego powierzchniowy (nieinwazyjny) rak pęcherza moczowego o stopniu zaawansowania Ta, T1 i stopniu złośliwości 1-3 lub rak <i>in situ</i>, - pacjenci z pojedynczymi lub wieloogniskowymi guzami, - pacjenci po doszczętej resekcji guzów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -pacjenci z wieloogniskowym rakiem <i>in</i>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane	<p>grupa badana: terapia indukcyjna (BCG 1 raz na tydzień przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (raz na 3 miesiące w okresie do 2 lat, później raz na 6 miesięcy, u pacjentów bez objawów nawrotu choroby), dodatkowo chorzy wysokiego ryzyka nawrotu z odpowiedzią na początkowe leczenie (N=31) otrzymali jeden dodatkowy 4-tygodniowy cykl terapii BCG w 6. miesiącu; N=62.</p> <p>grupa kontrolna: brak interwencji N=32.</p> <p>BCG (szczep Pasteur – 150 mg rozpuszczony w 50 ml soli do irygacji), podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia: co najmniej 2 lata grupa badana; grupa kontrolna-brak leczenia; okres obserwacji: grupa badana: średnia 33,8 (zakres 17-49 miesięcy); grupa kontrolna: średnia 30,2 (zakres: 17-47 miesięcy).</p>			<p><i>situ</i> i obecnością innego nowotworu, -inny niż rak pęcherza nowotwór w wywiadzie, -wcześniejsze stosowanie miejscowej lub ogólnoustrojowej chemioterapii lub radioterapii.</p> <p>Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z 1973 roku.</p>
Badanie RCT DAncona i wsp. 1991 [54]	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, niezamaskowane, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 1981 – grudzień 1988.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. <u>Grupa badana:</u> terapia podtrzymująca BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji. <u>Nie analizowano grupy pacjentów przyjmujących BCG jedynie w postaci doustnej, gdyż ta forma podania nie stanowi wnioskowanej interwencji.</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u> - nawrót.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	Brak danych.	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z powierzchownym rakiem pęcherza moczowego o stopniu zaawansowania Ta, T1, lub rak <i>in situ</i>, po zabiegu TURBT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -brak danych.</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.	<u>Schemat leczenia:</u> po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono losowo do trzech grup: grupa badana: terapia podtrzymująca BCG (BCG podawane 1 raz na miesiąc przez rok, chorzy bez nawrotu po roku terapii przyjmowali BCG co 3 miesiące przez kolejny rok); N=34. grupa kontrolna: brak terapii; N=9. BCG (szczep Moreau, 1 gm (2x10 ⁹ CFU/100 mg); rozpuszczony w 100 ml roztworu soli); podawany dopęcherzowo. Okres leczenia: 2 lata w grupie badanej; brak terapii w grupie kontrolnej; okres obserwacji: co najmniej 2 lata.			
Randomizowane badania kliniczne: immunoterapia BCG vs brak interwencji, badania w których randomizacja następowała po zakończeniu leczenia indukcyjnego					
Badanie RCT Lamm i wsp. 2000 (o akronimie SWOG) [62]	Wieloośrodkowe (81 ośrodków), randomizowane, kontrolowane, niezamaskowane badanie kliniczne; grupy równoległe, typ IIA [^] , <i>superiority</i> . Czas rekrutacji pacjentów do badania: grudzień 1985 – grudzień 1988. Sponsor: <i>National Cancer Institute PHS Cooperative Agreement Grants</i> .	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o wysokim lub pośrednim ryzyku. <u>Grupa badana:</u> terapia podtrzymująca BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji. <u>Schemat leczenia:</u> po co najmniej tygodniu od TURBT wszyscy pacjenci otrzymali terapię indukcyjną (BCG podawane dopęcherzowo oraz przeskórnienie 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni). Po zakończeniu terapii indukcyjnej BCG, pacjentów losowo przydzielono do dwóch	<u>Skuteczność:</u> - całkowita odpowiedź na leczenie, - przeżycie wolne od nawrotu choroby, - pogorszenie choroby. Ocena profilu bezpieczeństwa.	Spośród 550 zrandomizowanych pacjentów, 5 w grupie kontrolnej i 7 w grupie badanej nie spełniało kryteriów włączenia do badania; u 78 pacjentów z grupy kontrolnej i 76 z grupy badanej rozpoznano raka pęcherza moczowego, co zgodnie z założeniem badania stanowiło kryterium wykluczenia z dalszej analizy.	<u>Kryteria włączenia:</u> - przejściowokomórkowy rak pęcherza moczowego, potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego, w ciągu 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania, - brodawkowaty rak pęcherza moczowego sklasyfikowany jako stadium Ta lub T1, poddany doszczętnej resekcji, - podwyższone ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, definiowane jako 2 nowotwory (pierwotny i nawracający lub 2 nawracające) w ciągu 1 roku; ≥3 nowotworów w ciągu ostatnich 6 miesięcy i/lub rak <i>in situ</i> rozpoznany podczas co najmniej 1. wyrywkowej biopsji,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Badanie opublikowane,	<p>grup:</p> <p>grupa badana: terapia podtrzymująca BCG (3 podania BCG raz na tydzień w 3. i 6. miesiącu, a następnie co 6 miesięcy do ukończenia 3 lat terapii), leczenie dopęcherzowe i przeszskórne; N=192.</p> <p>grupa kontrolna: brak interwencji; N=192.</p> <p>Liofilizowany BCG (szczep Connaught – 81 mg, 10,5±8,7 x10⁸ CFU, rozpuszczony w 50,5 ml sterylnej soli do irygacji: 50 ml podawane dopęcherzowo, a pozostałe 0,5 ml podawane w postaci trzykrotnego przeszskórnego nakłucia).</p> <p>Okres leczenia: 3 lata grupa badana; grupa kontrolna-brak leczenia; okres obserwacji: do momentu zgonu pacjentów, mediana 120 miesięcy.</p>			<ul style="list-style-type: none"> - dopuszczalny udział pacjentów otrzymujących wcześniej inne niż BCG leczenie dopęcherzowe, <ul style="list-style-type: none"> - bilirubina <2,0 mg%, - dostępność pacjenta w czasie długoterminowego okresu obserwacji podczas trwania badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rak naciekający mięsień wypieracz pęcherza moczowego, o stopniu zaawansowania ≥T2, - wcześniejsza radioterapia raka pęcherza moczowego, - planowana towarzysząca chemioterapia lub radioterapia; - wcześniejsze leczenie BCG. <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>
Badanie RCT Koga i wsp. 2010 [44]	<p>Wieloośrodkowe (Japonia), randomizowane kontrolowane, niezamaskowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: październik 2002 – czerwiec 2005.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego i pośredniego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia podtrzymująca BCG.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 6 tygodni po TURBT lub biopsji pęcherza w celu diagnozy histologicznej wszyscy pacjenci otrzymali terapię indukcyjną (BCG podawane dopęcherzowo 1 raz w tygodniu przez 8 tygodni). Po</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność terapii indukcyjnej, - odpowiedź całkowita, - przeżycie wolne od nawrotu choroby, - przeżycie wolne od progresji choroby, - przeżycie całkowite, - jakość życia. 	<p>Spośród zrandomizowanych 53 pacjentów, 2 pacjentów w grupie badanej (8,3%) odmówiło udziału w badaniu, 75% pacjentów przyjęło wszystkie założone dawki leku.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzony wynikiem badania histopatologicznego przejściowokomórkowy rak pęcherza moczowego o stopniu zaawansowania Ta, T1, lub rak <i>in situ</i>, - w przypadku stopnia zaawansowania Ta i T1, zdiagnozowany nowotwór niemożliwy do całkowitej resekcji przez cewkę moczową, - stan zdrowia 0-2, - wiek 20-79 lat, - zdolność do regularnego poddawania się badaniom, w tym cystoskopii i cytologii moczu,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: <i>grant Japan BCG Laboratory Co. Ltd.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>zakończeniu terapii indukcyjnej, pacjenci, u których wykazano całkowitą odpowiedź na leczenie BCG, zostali losowo przydzieleni do dwóch grup:</p> <p>grupa badana: terapia podtrzymująca BCG (pierwsza dawka w ciągu 3 miesięcy od randomizacji, a następnie kolejne dawki w 3., 6. i 9. miesiącu - łącznie 4 podania); N=26.</p> <p>grupa kontrolna: brak interwencji; N=27.</p> <p>BCG (szczep Tokyo, 80 mg), podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia: 9 miesięcy grupa badana; grupa kontrolna-brak leczenia; okres obserwacji: 42 miesiące od randomizacji, mediana 26,5 oraz 28,7 miesiąca odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej w fazie randomizowanej.</p>	<p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>		<ul style="list-style-type: none"> - obecność co najmniej jednej zmiany chorobowej, możliwej do cytoskopowej oceny lub pomiaru, w przypadku nieoperacyjnego nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, - brak zaburzeń w funkcjonowaniu głównych organów (np. szpiku kostnego, wątroby, nerki, serca i płuc), - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - silna pozytywna reakcja na próbę tuberkulinową bądź aktywne zmiany gruźlicze, - wcześniejsze leczenie dopęcherzowe BCG, - ciężkie podrażnienie pęcherza moczowego przed rozpoczęciem leczenia, - dopęcherzowe podanie leków przeciwnowotworowych w ciągu 3 tygodni poprzedzających rozpoczęcie terapii BCG, - leczenie oszczędzające pęcherza, z powodu inwazyjnego nowotworu pęcherza w wywiadzie, - rak górnych dróg moczowych w wywiadzie, - aktywny drugi nowotwór bądź ciężkie komplikacje medyczne. <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>
<p>Badanie RCT Palou i wsp. 2001 [64]</p>	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, niezamaskowane, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas trwania badania:</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia podtrzymująca BCG.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> leczenie indukcyjne (BCG) podawane 1 raz w tygodniu przez</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od nawrotu choroby, - progresja choroby, - ryzyko zgonu. 	<p>W grupie badanej planowany okres leczenia ukończyło 33,8% pacjentów, leczenie przerwało: 32 (49,2%) chorych z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, 3 (4,6%) z powodu progresji/nawrotu dla którego nie założono leczenia w protokole badania, u 1. (1,5%) chorego wystąpił przykurcz pęcherza po</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z pierwotnym lub nawracającym powierzchownym (nieinwazyjnym) rakiem pęcherza moczowego w stadium zaawansowania Ta lub T1 i o 3. stopniu złośliwości, z towarzyszącym rakiem <i>in situ</i> lub bez niego lub izolowanym rakiem <i>in situ</i> lub związanym z powierzchownym rakiem pęcherza moczowego o stopniu złośliwości 2.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	czerwiec 1989 – maj 1995. Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane,	6 tygodni), w przypadku nawrotu (rak nieinwazyjny) podawano kolejny cykl terapii (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni). Po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii indukcyjnej pacjenci, u których nie wykazano nawrotu choroby byli randomizowani do dwóch grup: grupa badana: terapia podtrzymująca (BCG podawane przez 6 tygodni co każde 6 miesięcy przez 2 lata); N=65; grupa kontrolna: brak interwencji; N=61. BCG (szczep Connaught; 81 mg); podawany dopęcherzowo. Okres leczenia: 2 lata grupa badana, grupa kontrolna – brak leczenia; okres obserwacji: mediana 77,8 miesięcy; zakres (7-120 miesięcy).		leczeniu BCG, 7 (10,8%) pacjentów przerwało leczenie z innych przyczyn niezwiązanych z bezpieczeństwem leku.	<u>Kryteria wykluczenia:</u> -inwazyjny rak pęcherza moczowego w wywiadzie, -radioterapia pęcherza moczowego, -diagnoza innego pierwotnego nowotworu, -nietolerancja na pierwsze podanie BCG lub przeciwwskazania do jego stosowania (takie jak np. immunosupresja lub ciąża). Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z 1973 roku.
Badanie RCT Akaza i wsp. 1995 [65]	Randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA [^] , brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>). Czas rekrutacji pacjentów do badania: kwiecień 1988 – marzec 1989; czas trwania badania: kwiecień 1988 – czerwiec 1991 (zamknięcie bazy danych).	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka. <u>Grupa badana:</u> terapia podtrzymująca BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji. <u>Schemat leczenia:</u> faza I: wszyscy pacjenci otrzymywali BCG w ramach leczenia terapeutycznego (u chorych nie przeprowadzono zabiegu TURBT przed podaniem BCG) – BCG podawane było raz na tydzień przez maksymalnie 8 tygodni; 4 tygodnie po	<u>Skuteczność:</u> - przeżycie wolne od nawrotu, - nawrót, -1 i 3-letni wskaźnik przeżycia bez nawrotu.	13 ze 120 pacjentów, którzy klasyfikowali się do leczenia profilaktycznego po I fazie badania nie wyraziło zgody na randomizację i leczenie, ale podlegali obserwacji.	<u>Kryteria włączenia:</u> - powierzchowny, pierwotny, wielogniskowy rak pęcherza moczowego (w tym rak <i>in situ</i>), potwierdzony w badaniu histopatologicznym, -zdolność do regularnego (co 3 miesiące) poddawania się badaniom, w tym cystoskopii i cytologii moczu, -brak ograniczeń wiekowych jednak preferowany wiek wynosił 15-75 lat, -wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym. <u>Kryteria wykluczenia:</u> -brak danych.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: brak danych. Badanie opublikowane.	zakończeniu leczenia w pierwszej fazie badania, pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie i chorych z częściową odpowiedzią poddanych resekcji zmian resztkowych, losowo przydzielono do dwóch grup: grupa badana: terapia podtrzymująca (BCG podawane 1 raz w miesiącu przez 12 miesięcy); N=52. grupa kontrolna: brak interwencji; N=55. BCG (szczep Tokyo 172 - 80 mg rozpuszczony w 40 ml soli fizjologicznej w I (terapeutycznej) fazie badania oraz 40 mg rozpuszczony w 40 ml soli fizjologicznej w fazie profilaktyki), podawany dopęcherzowo. Stosowanie innych terapii dopęcherzowych nie było dozwolone. Okres leczenia: 12 miesięcy grupa badana, grupa kontrolna – brak leczenia, okres obserwacji: 4 lata; mediana okresu obserwacji: 48 miesięcy w grupie badanej oraz 42 miesiące w grupie kontrolnej, maksymalnie 62 oraz 65 miesięcy odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej.			Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Badanie RCT Badalament i wsp. 1987 [66]	Randomizowane, kontrolowane, niezamaskowane badanie kliniczne; grupy równoległe, typ IIA [^] , brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy	Pacjenci nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. <u>Grupa badana:</u> terapia podtrzymująca BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> brak interwencji.	<u>Skuteczność:</u> - przeżycie wolne od choroby, - progresja choroby. Ocena profilu	Spośród zrandomizowanych 93 pacjentów, 5 pacjentów przerwało leczenie po <10 miesiącach: 1 z pacjentów zmarł w wyniku zawału serca, 4 pacjentów zmieniło ośrodek terapeutyczny.	<u>Kryteria włączenia:</u> - nawracający, powierzchowny, brodawkowaty rak pęcherza moczowego sklasyfikowany jako stadium Ta, T1 i/lub rak <i>in situ</i> , potwierdzony badaniem histopatologicznym, - pacjenci bez natychmiastowego

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>(<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: sierpień 1981 – lipiec 1984.</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> po 2-3 tygodniach od resekcji nowotworu lub zabiegu fulguracji (niszczenie tkanki iskłą elektryczną) wszyscy pacjenci otrzymali terapię indukcyjną (BCG podawane dopęcherzowo 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni). Po zakończeniu terapii indukcyjnej BCG, wszystkich pacjentów losowo przydzielono do dwóch grup (u chorych z nawrotem przeprowadzono ponowną resekcję lub fulgurację):</p> <p>grupa badana: terapia podtrzymująca (BCG raz na miesiąc przez 24 miesiące), leczenie dopęcherzowe; N=47.</p> <p>grupa kontrolna: brak interwencji; N=46.</p> <p>BCG (szczep Pasteur – 120 mg rozpuszczony w 50 ml soli do irygacji), podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia: 2 lata grupa badana; grupa kontrolna – brak leczenia; okres obserwacji: mediana: 22 miesiące; zakres: 3-44 miesiące.</p>	bezpieczeństwa.		<p>wskazania wykonania cystektomii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>
Randomizowane badania kliniczne: terapia indukcyjna + podtrzymująca vs leczenie indukcyjne					
Badanie RCT o akronimie CUETO 98013 [67]	<p>Wieloośrodkowe (19 ośrodków w Hiszpanii), randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], <i>superiority</i>.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> leczenie</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - czas przeżycia wolny od choroby, - nawrót/progresja choroby,</p>	<p>Spośród zrandomizowanych pacjentów 2 z grupy badanej i 4 z grupy kontrolnej nie otrzymało przydzielonego leczenia. Spośród pacjentów z grupy badanej 34% chorych nie ukończyło badania. Przyczyny nieukończenia obejmowały: zdarzenia/działania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - potwierdzony wynikiem biopsji rak <i>in situ</i> lub całkowita resekcja pojedynczego lub wieloogniskowego, pierwotnego lub nawracającego raka pęcherza moczowego o stopniu zaawansowania TaG3 lub T1G3 (według klasyfikacji WHO z 1973 roku), - rak <i>in situ</i> związany z jakimkolwiek</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: październik 1999 – kwiecień 2007; czas trwania badania: październik 1999 – lipiec 2013 (zamknięcie bazy danych).</p> <p>Sponsor: brak.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>indukcyjne BCG.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 21 dni po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do dwóch grup:</p> <p>grupa badana: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG co 3 miesiące przez 3 lata); N=202.</p> <p>grupa kontrolna: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=195.</p> <p>Liofilizowany BCG (szczep Connaught – 81 mg (660-1920 x 10⁶ CFU) rozpuszczony w 50 ml soli do irygacji), podawany dopęcherzowo. Stosowanie innych terapii dopęcherzowych nie było dozwolone.</p> <p>Okres leczenia: 6 tygodni grupa kontrolna, 3 lata grupa badana; okres obserwacji: minimum 5 lat, mediana okresu obserwacji ogółem wynosiła 6,4 lata (77 miesięcy). Mediana okresu obserwacji dla pacjentów bez progresji choroby wynosiła 102 miesiące w grupie badanej i 103 w grupie kontrolnej.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do progresji choroby, - całkowite przeżycie, - przeżycie specyficzne dla choroby. <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>niepożądane (10%), nawrót (20%), inne przyczyny (35,5%), w tym utrata z badania u 11 chorych.</p> <p>W grupie kontrolnej leczenie ukończyło 94% chorych, 2,6% zrezygnowało z powodu występowania zdarzeń/działań niepożądanych a 1% z powodu objawów wczesnego nawrotu.</p>	<p>rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego w stopniu zaawansowania Ta-T1 o stopniu złośliwości 1-3,</p> <ul style="list-style-type: none"> -pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -wcześniejsze leczenie BCG, -rak górnych dróg moczowych, -inny nowotwór złośliwy, -immunosupresja, -stan zdrowia według WHO=3 lub 4, -pojemność pęcherza < 200 cm³, -podniesiony poziom enzymów wątrobowych, -stężenie kreatyniny w surowicy 2 x górna granica normy. <p>Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 1973.</p>
<p>Badanie RCT Hinotsu 2011 [68]</p>	<p>Wieloośrodkowe (37 ośrodków). randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-</i></p>	<p>Pacjenci z, nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG.</p> <p>Grupa kontrolna: terapia indukcyjna BCG.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od nawrotu choroby, - progresja choroby, -ryzyko nawrotu. <p>Ocena profilu</p>	<p>Spośród zrandomizowanych 116 pacjentów, 6 z 42 (14,3%) pacjentów z grupy badanej nie rozpoczęło terapii podtrzymującej (1 z powodu wycofania zgody na udział w badaniu; 2 z powodu zdarzeń/działań niepożądanych w trakcie terapii indukcyjnej BCG; 3 z powodu nawrotu choroby przed</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nawracający lub wieloogniskowy rak pęcherza moczowego, poddany całkowitej resekcji podczas TURBT; potwierdzony w badaniu histopatologicznym przejściowokomórkowy rak pęcherza moczowego, w stopniu zaawansowania Ta lub T1, -pacjenci spełniający przynajmniej jedno z

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><i>inferiority</i>).</p> <p>Sponsor: <i>Nippon Kayaku Co. Ltd</i> (Tokyo, Japonia).</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: sierpień 2004 – grudzień 2006.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p><u>Nie uwzględniono pacjentów przydzielonych do grupy przyjmującej epirubicynę, ze względu na fakt, że nie stanowiła ona komparatora w niniejszej analizie.</u></p> <p><u>Schemat leczenia:</u> do 1 miesiąca po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do grup:</p> <p>grupa badana: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6., 12. i 18. miesiącu); N=42.</p> <p>grupa kontrolna: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=42.</p> <p>BCG (ImmuCyst®: szczep Connaught – 81 mg rozpuszczony w 3 ml rozpuszczalnika, a następnie w 40 ml soli fizjologicznej), podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia: grupa badana-18 miesięcy; grupa kontrolna-6 tygodni; okres obserwacji: 24 miesiące.</p>	<p>bezpieczeństwa.</p>	<p>pierwszym podaniem BCG w terapii podtrzymującej); 18 miesięcy leczenia ukończyło 41,7% chorych.</p>	<p>3 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) obecność co najmniej 3 guzów nowotworowych podczas zabiegu TURBT, 2) co najmniej trzy nawroty choroby w przeszłości, 3) obecny nawrót choroby zdiagnozowany w ciągu 12 miesięcy od wcześniejszego zabiegu TURBT nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, <ul style="list-style-type: none"> - wiek 20-79 lat, - brak leczenia BCG w historii choroby (dozwolony jeden kurs leczenia BCG, przeprowadzony >12 miesięcy przed TURBT), - brak leczenia antrycyklinami w ciągu 12 miesięcy poprzedzających TURBT, - w przypadku pacjentów przyjmujących leki przeciwnowotworowe, mitymocyne C, cytarabinę lub inny doustny antymetabolit, wymagany co najmniej 4-tygodniowy okres wymywania, - brak przyjmowania innych leków przeciwnowotworowych po obecnym zabiegu TURBT, - poziom białych krwinek 3300 - 10 000/mm³; płytek krwi $\geq 10 \times 10^4$/mm³; hemoglobina $\geq 9,5$ g/dL; AspAT i ALAT nie wyższe niż 2x górna granica normy; bilirubina całkowita w surowicy ≤ 2 mg/dl; stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl, - stan zdrowia 0-2 (wg ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>), - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obecność patologicznych zmian związanych z rakiem <i>in situ</i> w pęcherzu; - naciekający mięśniówkę, inwazyjny nowotwór pęcherza, o stopniu zaawansowania $\geq T2$, stwierdzony obecnie

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					lub przeszłości, - nowotwór złośliwy górnych dróg moczowych lub cewki moczowej, stwierdzony obecnie bądź w przeszłości; - dożylna lub dotętnicza terapia lekami przeciwnowotworowymi z powodu raka pęcherza, - radioterapia w historii choroby, - obecne przyjmowanie leków, takich jak immunosupresyjne dawki steroidów, - wrodzony lub nabyty niedobór odporności, - aktywny podwójny nowotwór, - silna pozytywna reakcja na próbę tuberkulinową, aktywna gruźlica bądź obecne przyjmowanie leków przeciwgruźliczych, - poważna infekcja bakteryjna dróg moczowych, w ciągu 4 tygodni poprzedzających kwalifikację do badania, - poważna infekcja bakteryjna lub wirusowa, - silna nadwrażliwość w przeszłości lub inne poważne komplikacje, - przykurcz pęcherza moczowego, - ciąża lub laktacja, - inne przyczyny według lekarza dyskwalifikujące pacjenta z udziału w badaniu. Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.
Badanie RCT Hudson i wsp. 1987 [69]	Randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA [^] , brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego pośredniego i wysokiego ryzyka. <u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> terapia indukcyjna BCG.	<u>Skuteczność:</u> - -nawrót choroby, - przeżycie wolne od nawrotu. Ocena profilu bezpieczeństwa.	32 chorych wykluczono po fazie indukcji ze względu na nawrót/istniejącą chorobę, 6 pacjentów utracono z badania.	<u>Kryteria włączenia:</u> - powierchowy rak pęcherza moczowego, - stadium zaawansowania i złośliwości Ta-T1/G1-3 oraz rak <i>in situ</i> . <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nawrót nowotworu po terapii indukcyjnej,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: badanie częściowo wspierane przez <i>National Kidney Foundation Fellowship, United States Public Health Service Grants and Tumor Biology Training Grant</i>.</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> grupa badana: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (BCG podawane raz na 3 miesiące przez 2 lata); N=40. grupa kontrolna: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni); N=40.</p> <p>BCG (szczep Pasteur – 120 mg rozpuszczony w 50 ml sterylnego roztworu soli), podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia: grupa badana-2 lata; grupa kontrolna-6 tygodni; średni okres obserwacji ogółem: 16,1±1,4 miesiąca; w grupie badanej 14,1±1,9 miesiąca, w grupie kontrolnej 17,2±2,0 miesiąca.</p>			<p>- dodatni wynik cytologii moczu po terapii indukcyjnej.</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>
Badanie RCT Gruenwald i wsp. 1997 [69]	<p>Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, niezamaskowane, grupy równoległe, typ IIA[^], brak podania informacji o podejściu do testowanej hipotezy (<i>superiority lub non-inferiority</i>).</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 1992 – sierpień 1994.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Grupa badana:</u> 12-tygodniowe leczenie BCG. <u>Grupa kontrolna:</u> leczenie indukcyjne BCG. <u>Schemat leczenia:</u> po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do dwóch grup: grupa badana: 12-tygodniowa terapia BCG; N=33. grupa kontrolna: leczenie indukcyjne BCG (BCG podawane przez 6 tygodni); N=42.</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nawrót choroby, - przeżycie wolne od nawrotu choroby, - progresja choroby. <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Spośród 75 zrandomizowanych pacjentów, 5 (6,7%) przerwało leczenie i nie zostało uwzględnionych w analizie: 2 z grupy kontrolnej (1 z powodu ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych; 1 z powodu drugiego pierwotnego nowotworu okrężnicy); 3 z grupy badanej (2 z powodu ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych; 1 z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego w czasie terapii).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z przejściowokomórkowym, nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego po zabiegu TURBT, zakwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka nawrotu; posiadający wieloogniskowy (>3) nowotwór pęcherza w którymkolwiek stopniu zaawansowania i złośliwości, - niedawne wielokrotne nawroty (>3 w ciągu 12 wcześniejszych miesięcy), niezależnie od stopnia zaawansowania, <ul style="list-style-type: none"> - współistniejący rak <i>in situ</i>, - stopień zaawansowania T1, z którymkolwiek stopniem złośliwości bądź - jakiegokolwiek nowotwór ze stopniem

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>BCG (szczep Pasteur; 120 mg; rozpuszczony w 50 ml roztworu soli o pH 7,2); podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni grupa badana, 6 tygodni grupa kontrolna; okres obserwacji: 6,1-43 miesięcy; średnio 28±1,5 miesięcy; mediana 29,2 miesiąca.</p>			<p>złośliwości 3 (według systemu TNM, ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i>), - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z rakiem zlokalizowanym w obrębie cewki moczowej bądź górnych dróg moczowych.</p> <p>Nie podano klasyfikacji według której oceniano stopień złośliwości guza.</p>
Randomizowane badania kliniczne: 3-letnia terapia podtrzymująca vs 1-roczną terapię podtrzymującą					
<p>Badanie RCT o akronimie EORTC 30962 Oddens i wsp. 2013 [71]-[73]</p>	<p>Wieloośrodkowe^a (51 ośrodków, z 13 krajów europejskich), randomizowane, niezamaskowane, kontrolowane badanie kliniczne, grupy równoległe, typ IIA[^], <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Czas rekrutacji pacjentów do badania: marzec 1997-kwiecień 2005.</p> <p>Sponsor: <i>National Cancer Institute - granty 5U10 CA11488-26 do U10 CA011488-40; Kankerbestrijding/KWF dotacja dla EORTC charitable trust.</i></p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego o pośrednim lub wysokim ryzyku.</p> <p><u>Grupa badana:</u> terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG przez 3 lata. <u>Grupa kontrolna:</u> terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG przez 1 rok. Dodatkowo utworzono dwie grupy leczone w powyższych schematach 1/3 dawki BCG. <u>Schemat leczenia:</u> 14 dni po zabiegu TURBT pacjentów przydzielono do czterech grup: grupa badana: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania BCG raz na tydzień w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu); N=338. grupa kontrolna: terapia indukcyjna (BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania</p>	<p><u>Skuteczność:</u> - przeżycie wolne od choroby, - przeżycie wolne od progresji, - przeżycie całkowite.</p> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Spośród zrandomizowanych pacjentów łącznie 39 (2,9%) nie otrzymało przydzielonego leczenia: 7 w grupie badanej; 10 w grupie kontrolnej; 14 w grupie I; 7 w grupie II. Łącznie 420 (61,8%) pacjentów leczonych BCG przez 1 rok ukończyło leczenie i 246 (36,4%) pacjentów leczonych przez 3 lata ukończyło leczenie. Łącznie 650 z 1316 pacjentów (49,4%) rozpoczęło, ale nie ukończyło leczenia. Przyczyny nieukończenia leczenia obejmowały: nieefektywność leczenia (25,7%); działania/zdarzenia niepożądane (7,8%), inne powody (16,8%).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - potwierdzony wynikiem biopsji, poddany całkowitej resekcji, przejściowokomórkowy rak pęcherza moczowego: pojedynczy o stopniu zaawansowania pT1G3 lub wieloogniskowy w stopniu zaawansowania pTa-T1, o stopniu złośliwości 1-3 (według klasyfikacji WHO z 1973 roku), - brak nowotworów górnych dróg moczowych, potwierdzony wynikiem urografii, - świadoma zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pojedyncze guzy nowotworowe nowotwory o stopniu zaawansowania innym niż T1G3, - >10 guzów nowotworowych, - rak <i>in situ</i>, - nowotwór o stopniu zaawansowania ≥T2 - wiek >85 lat - stan zdrowia według WHO=3 lub 4, - wcześniejsze leczenie BCG, - chemioterapia dopęcherzowa, przyjmowana w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Utrata z badania/ okresu obserwacji	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>BCG raz na tydzień w 3., 6. i 12. miesiącu); N=339.</p> <p>Dodatkowe grupy obejmujące leczenie 1/3 dawki BCG:</p> <p>Grupa I: terapia indukcyjna (1/3 BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania 1/3 dawki BCG raz na tydzień w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu); N=337.</p> <p>grupa II: terapia indukcyjna (1/3 dawki BCG podawane 1 raz w tygodniu przez 6 tygodni) + terapia podtrzymująca (3 podania 1/3 dawki BCG raz na tydzień w 3., 6. i 12. miesiącu); N=341.</p> <p>BCG (szczep Tice - OncoTICE, zawierający 5×10^8 CFU; rozpuszczony w 50 ml soli fizjologicznej), podawany dopęcherzowo.</p> <p>Okres leczenia: grupa badana i I – 3 lata; grupa kontrolna i II – 1 rok; okres obserwacji: mediana 7,1 lat, maksymalny okres obserwacji wynosił 13,5 roku.</p>			Oceny stopnia złośliwości guza dokonywano zgodnie z klasyfikacją WHO z roku 1973.

[^]podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii; na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 118. Charakterystyka populacji włączonej do badania Witjes i wsp. 1992 [18]-[26].

Cecha		Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]		
		BCG-RIVM; N=149	BCG-Tice; N=140	Mitomycyna; N=148
Średni wiek (lata)		66,0	65,9	65,5
Mężczyźni/kobiety, n		129/20	121/19	119/29
Guz pierwotny, n		108	87	104
Guz nawrotowy, n		26	30	32
Rak brodawczakowaty, n		134	117	136
Rak <i>in situ</i> , n		15	23	12
Stadium nowotworu pTa	G1	32	28	24
	G2	54	48	55
	G3	4	5	4
Stadium nowotworu pT1	G1	-	-	-
	G2	23	18	31
	G3	21	18	22

Tabela 119. Charakterystyka populacji włączonej do badania DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31].

Cecha		DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31]	
		BCG-RIVM; N=171	Mitomycyna; N=173
Wiek (lata), n (%)	<50	14 (8)	20 (12)
	50-59	36 (21)	25 (14)
	60-69	54 (32)	63 (36)
	70-79	57 (33)	48 (28)
	≥80	10 (8)	17 (10)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	142 (83)	139 (80)
	Kobiety	29 (17)	34 (20)
Liczba guzów, n (%)	1	89 (52)	93 (54)
	2	28 (16)	24 (14)
	3	17 (10)	19 (11)
	>3	37 (22)	37 (21)
Rozmiar guza (cm), n (%)	<1	40 (23)	43 (25)
	1-3	76 (44)	75 (43)
	>3	49 (29)	50 (29)

12.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	nieznany	6 (4)	4 (3)
Stadium nowotworu (pT), n (%)	tylko rak <i>in situ</i>	5 (3)	5 (3)
	pTa	107 (63)	110 (64)
	pT1	59 (34)	58 (33)
Status choroby, n (%)	pierwotna	119 (70)	121 (70)
	wtórna	52 (30)	52 (30)
Rak <i>in situ</i>, n (%)	nie	147 (86)	157 (91)
	tak	24 (14)	16 (9)
Stadium złośliwości, n (%)	G0	1 (1)	0 (0)
	G1	48 (28)	62 (36)
	G2	89 (52)	83 (48)
	G3	29 (17)	24 (14)
	nieznane	4 (2)	4 (2)
Wyniki biopsji losowych, n (%)	prawidłowe	90 (52)	94 (54)
	atypia	19 (11)	22 (13)
	rak <i>in situ</i>	15 (9)	7 (4)
	inne	12 (7)	18 (10)
	nie prowadzono	35 (20)	32 (19)
Wynik badania cytologicznego, n (%)	prawidłowy	30 (17)	40 (23)
	stan zapalny	29 (17)	25 (15)
	umiarkowana dysplazja	15 (9)	21 (12)
	poważna dysplazja	23 (14)	21 (12)
	komórki nowotworowe	28 (16)	27 (16)
	inne	4 (2)	4 (2)
	nie prowadzono	42 (25)	35 (20)

Tabela 120. Charakterystyka populacji włączonej do badania Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33].

Cecha	Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33]		
	BCG-RIVM; N=163	Mitomycyna-6 tygodni; N=179	Mitomycyna-3 lata; N=153
Płeć męska, %	80.4%	78.8%	81.7%
Wiek, mediana (zakres) [lata]	67 (36-84)	68 (38-89)	67 (36-85)
Stadium guza, %	TaG1	11.7%	5.2%
	TaG2	45.4%	53.6%

	TaG3	3.1%	2.2%	2.0%
	T1G1	2.5%	2.8%	2.0%
	T1G2	31.3%	22.4%	26.8%
	T1G3	6.1%	3.4%	10.5%
Guz, %	nawracający	12.9%	15.6%	14.4%
	wielogniskowy	35,6%	42.5%	32.0%

Tabela 121. Charakterystyka populacji włączonej do badania Witjes i wsp. 1993 [34].

Cecha		Witjes i wsp. 1993 [34]	
		BCG-RIVM; N=49	
Stadium zaawansowania, n	Rak <i>in situ</i>	3	
	pTaG1	24	
	pTaG2	21	
	pTaG3	1	
Liczba guzów brodawczakowatych, n	pojedynczy	9	
	2-4	15	
	5-10	13	
	>10	9	

Tabela 122. Charakterystyka populacji włączonej do badania Cho i wsp. 2012 [35].

Cecha		Cho i wsp. 2012 [35]	
		BCG-RIVM; N=53	Mitomycyna; N=54
Płeć	Męska (n, %)	39 (73,6)	47 (87,0)
	Żeńska (n, %)	14 (26,4)	7 (13,0)
Wiek, średnia [lata]		63.1±11.9	65,6±9,0
Liczba guzów	<4	27 (50,9)	22 (40,7)
	≥4	26 (49,1)	32 (59,3)
Wielkość guza (cm)	<3	23 (43,4)	29 (53,7)
	≥3	30 (56,6)	25 (46,3)
Zajęcie naczyń limfatycznych	nie	35 (66,0)	43 (79,6)
	tak	18 (34,0)	11 (20,4)
Ponowny TURBT	nie	38 (71,7)	44 (81,5)

12.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	tak	15 (28,3)	10 (18,5)
Schemat podania	indukcja	26 (49,0)	29 (53,7)
	podtrzymanie	27 (51,0)	25 (46,3)

Tabela 123. Charakterystyka populacji włączonej do badania Farah i wsp. 2014 [36].

Cecha		Farah i wsp. 2014 [36]	
		BCG-RIVM; N=60	
Płeć	Męska (n, %)	50 (83,3%)	
	Żeńska (n, %)	10 (16,7%)	
Wiek, średnia; mediana (zakres) [lata]		61,7; 63 (37-81)	
Liczba wypalanych paczek papierosów na rok, średnia; mediana (zakres)		55,4; 60 (10-150)	
Liczba wlewk BCG, średnia; mediana (zakres)		15,7; 18 (3-18)	
Okres obserwacji, średnia; mediana (zakres) [lata]		4,1; 3,98 (8,28 miesięcy-7,8 lat)	
Palenie tytoniu, (n, %)	były palacz	33 (55,0%)	
	niepalący	9 (15,0%)	
	palacz	18 (30,0%)	
Liczba guzów, (n, %)	2-7	57 (95,0%)	
	>8	3 (5,0%)	
Stadium zaawansowania, (n, %)	pierwotny rak <i>in situ</i>	2 (3,3%)	
	T1	24 (40,0%)	
	Ta	34 (56,7%)	
Stpień złośliwości, (n, %)	wysoki	23 (38,3%)	
	niski	37 (61,7%)	
Histologia, (n, %)	rak brodawczakowaty	55 (91,7%)	
	rak brodawczakowaty i współistniejący rak <i>in situ</i>	3 (5,0%)	
	pierwotny rak <i>in situ</i>	2 (3,3%)	
Schemat podań BCG, (n, %)	ukończenie wszystkich cykli		42 (70%)
	przerwanie leczenia		18 (30%)
	przerwanie leczenia z powodu na:	oporność BCG (ang. <i>BCG refractory</i>)	3 (16,7%)
		nietolerancję BCG	11 (61,1%)

Żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowany w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. Analiza kliniczna (AK)
– przegląd systematyczny badań



		oporność BCG (ang, <i>BCG</i> <i>resistance</i>)	2 (11,1%)
		posocznice wywołaną BCG	2 (11,1%)

Tabela 124. Charakterystyka populacji włączonej do badania Debruyne i wsp. 1985 [39].

Cecha		Debruyne i wsp. 1985 [39]
		BCG-RIVM; N=27
Płeć	Męska, n	25
	Żeńska, n	2
Wiek, mediana (zakres) [lata]		63,5±10,5 (40-82)
Wczesniejsza chemioterapia		25

Tabela 125. Charakterystyka populacji włączonej do badania Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38].

Cecha		Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38]
		BCG-RIVM; N=30
Płeć	Męska, n	28
	Żeńska, n	2
Wiek, średnia±SD [lata]		64±11
Wczesniejsza chemioterapia		30
Stadium zaawansowania guza	pTaG1	18
	pTaG2	7
	pTaG3	3
	pT1G2	1
	pT1G3	1

Tabela 126. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ströck i wsp. 2011 [40].

Pacjent*	Wiek	Historia choroby	Stadium zaawansowania/złośliwości	Liczba guzów	Leczenie BCG - rok
1	76	depresja psychiczna	T1, G3	3	1996
2	67	zastoinowa niewydolność serca, stenozą aortalną, wcześniejsza gruźlica płuc	T1, G3	1	1999
3	72	gruźlica płuc (1949), miażdżyca	T1, G3	3	2002
4	45	zdrowy	T1, G3+rak <i>in situ</i>	2	2003
5	83	dusznica bolesna, nadciśnienie	Ta, G2	2	2005
6	77	zdrowy	T1, G3	2	2005
7	68	niewydolność nerek	Ta, G3	1	2005
8	84	zdrowy	Ta, G3	2	2005
9	86	zastoinowa niewydolność serca, cukrzyca, nadciśnienie	Ta, G3	1	2007
10	83	dusznica bolesna, nadciśnienie, cukrzyca, gruźlica płuc (1930)	Ta, G2	1	2007
11	77	radioterapia raka pęcherza moczowego, nadciśnienie, cukrzyca	T1, G2	1	2007
12	65	radioterapii raka pęcherza moczowego, rak nerki miednicy (1988)	Rak <i>in situ</i>	-	2007
13	82	zdrowy	T1, G3+rak <i>in situ</i>	3	2008

*pierwszych trzech pacjentów leczonych BCG-Tice, pozostałych 10 leczonych BCG-RIVM.

W badaniu Lamm i wsp. 1992 [41]-[42] nie podano charakterystyki początkowej pacjentów.

Tabela 127. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lamm i wsp. 1985 [46]-[49].

Cecha	Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]	
	brak interwencji N=27	terapia indukcyjna BCG N=24
Stadium raka, średnia [ocena wg <i>American Joint Committee grading system</i>]	2,0	2,0
Liczba wcześniejszych nawrotów choroby, średnia (zakres)	1,3 (0-6)	1,2 (0-6)
Wiek; średnia [lata]	66	
Inwazyjny rak pęcherza moczowego w wywiadzie, n	1	4

Tabela 128. Charakterystyka populacji włączonej do badania Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61].

Cecha		Pinsky 1985 [55]-[61]	
		Brak interwencji N=43	Terapia indukcyjna BCG N=43
Płeć	Męska (n, % ^a)	34 (79,1%)	34 (79,1%)
	Żeńska (n, % ^a)	9 (20,9%)	9 (20,9%)
Wynik cytologii moczu	Pozytywny (n, % ^a)	34 (79,1%)	33 (76,7%)
	Negatywny (n, % ^a)	9 (20,9%)	10 (23,3%)
Stadium choroby	Brodawczak (n, % ^a)	3 (7,0%)	3 (7,0%)
	Rak brodawkowy in situ (n, % ^a)	4 (9,3%)	6 (13,9%)
	Rak płaski in situ (n, % ^a)	6 (13,9%)	8 (18,6%)
	Inwazja blaszki właściwej (n, % ^a)	22 (51,2%)	23 (53,5%)
Wcześniejsze leczenie	Inwazja mięśni powierzchownych (n, % ^a)	8 (18,6%)	3 (7,8%)
	Brak (n, % ^a)	24 (55,8%)	25 (58,1%)
	Radiacja (n, % ^a)	4 (9,3%)	2 (4,7%)
	Chemioterapia (n, % ^a)	13 (30,2%)	13 (30,2%)
Wynik testu DNCB (dwunitrochlorobenzen) – test na reaktywność skórną	Radiacja i chemioterapia (n, % ^a)	2 (4,7%)	0 (0,0%)
	Pozytywny (n, % ^a)	32 (74,4%)	38 (88,4%)
	Negatywny (n, % ^a)	6 (13,9%)	5 (11,6%)

a. % obliczony na podstawie danych z badania.

Tabela 129. Charakterystyka populacji włączonej do badania Krege i wsp. 1996 [43].

Cecha		Krege i wsp. 1996 [43]	
		brak interwencji N=122	terapia BCG N=102
Płeć	Męska (n, %)	92 (75,4%)	82 (80,1%)
	Żeńska (n, %)	30 (24,6%)	20 (19,6%)
Wiek (średnia±SD [lata])		67,18 ± 9,60	63,80 ± 10,91
Nowotwór	Pierwotny (n, %)	61 (50,0%)	48 (47,1%)
	Nawracający (n, %)	61 (50,0%)	54 (52,9%)
Stopień zaawansowania	Ta (n, %)	95 (77,9%)	78 (76,5%)

12.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	T1 (n, %)	27 (22,1%)	24 (23,5%)
Stopień złośliwości (G)	1 (n, %)	47 (38,5%)	41 (40,2%)
	2 (n, %)	69 (56,6%)	57 (55,9%)
	3 (n, %)	6 (4,9%)	4 (3,9%)
Wielkość nowotworu	<1 cm (n, %)	39 (35,5%)	36 (40,9%)
	1-3 cm (n, %)	67 (60,9%)	41 (46,6%)
	>3 cm (n, %)	4 (3,6%)	11 (12,5%)
Liczba guzów nowotworowych	1 (n, %)	63 (50,8%)	51 (54,8%)
	2 (n, %)	21 (18,3%)	20 (21,5%)
	3 (n, %)	9 (7,8%)	5 (5,4%)
	>3 (n, %)	22 (19,1%)	16 (17,3%)

a. % obliczony na podstawie danych z badania.

Tabela 130. Charakterystyka populacji włączonej do badania Ibrahiem i wsp. 1988 [53].

Cecha		Ibrahiem 1988 [53]	
		Grupa kontrolna N=15	Terapia BCG N=17
Płeć	Męska (n, %*)	12 (80,0%)	14 (82,4%)
	Żeńska (n, %*)	3 (20,0%)	3 (17,6%)
Wiek	30-40 (n, %*)	1 (6,7%)	1 (5,9%)
	41-50 (n, %*)	6 (40,0%)	5 (29,4%)
	51-60 (n, %*)	4 (26,7%)	6 (35,3%)
	61-70 (n, %*)	3 (20,0%)	4 (23,5%)
	71-80 (n, %*)	1 (6,7%)	1 (5,9%)
Stopień złośliwości (G)	1 (n, %*)	7 (46,7%)	8 (47,1%)
	2 (n, %*)	7 (46,7%)	8 (47,1%)
	3 (n, %*)	1 (6,7%)	1 (5,9%)
Stopień zaawansowania	Ta (n, %*)	10 (66,7%)	9 (52,9%)
	T1 (n, %*)	5 (33,3%)	8 (47,1%)

* % obliczony na podstawie danych z badania

Tabela 131. Charakterystyka populacji włączonej do badania Pagano i wsp. 1991 [44].

Cecha		Pagano i wsp. 1991 [44]	
		brak interwencji N=63	terapia podtrzymująca BCG N=70
Nowotwór	Nawracający (n, %)	24 (38%)	28 (40%)
Nowotwór w stopniu zaawansowania	Ta	49	51
	T1	14	19

Tabela 132. Charakterystyka populacji włączonej do badania Melekos i wsp. 1990 [50].

Cecha		Melekos 1990 [50]		
		Grupa kontrolna N=33	Grupa badana N=67	Ogółem N=100
Płeć	Męska (n, %)	28 (85%)	57 (85%)	85 (85%)
	Żeńska (n, %)	5 (15%)	10 (15%)	15 (15%)
Wiek (średnia±SD [lata])		68,36 ± 8,78	67,64 ± 8,45	67,88 ± 8,54
Typ nowotworu	Pierwotny (n, %)	21 (64%)	44 (66%)	65 (65%)
	Nawracający (n, %)	12 (36%)	23 (34%)	35 (35%)
	Liczne nowotwory obecne przed badaniem (n, %)	7 (21%)	14 (21%)	21 (21%)
Stopień zaawansowania	Ta (n, %)	16 (48%)	27 (40%)	43 (43%)
	T1 (n, %)	17 (52%)	40 (60%)	57 (57%)
Stopień złośliwości (G)	1 (n, %)	11 (33%)	24 (36%)	35 (35%)
	2 (n, %)	19 (58%)	34 (51%)	53 (53%)
	3 (n, %)	3 (9%)	9 (13%)	12 (12%)
Wynik próby tuberkulinowej	Pozytywny (n, %)	14 (42%)	27 (40%)	41 (41%)
	Negatywny (n, %)	19 (58%)	40 (60%)	59 (59%)

Tabela 8. Charakterystyka populacji włączonej do badania Melekos i wsp. 1993 [51]-[52].

Cecha		Melekos 1993 [51]-[52]	
		terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG N=62	Brak terapii N=32
Płeć	Męska (n, %)	51 (82,3%)	27 (84,4%)
	Żeńska (n, %)	11 (17,7%)	5 (15,6%)
Wiek (±SD)[lata]		67,14 ± 12,5	67,7 ± 5,56

12.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Nowotwór pierwotny (n, %)		44 (71,0%)	23 (71,9%)
Nowotwór nawracający (n, %)		18 (29,0%)	9 (28,1%)
Guz pojedynczy (n, %)		40 (64,5%)	19 (59,4%)
Guzy wieloogniskowe (n, %)		22 (35,5%)	13 (40,6%)
Stopień zaawansowania	Ta (n, %)	41 (66,1%)	21 (65,6%)
	T1 (n, %)	21 (33,9%)	11 (34,4%)
Stopień złośliwości (G)	1 (n, %)	27 (41,9%)	13 (40,6%)
	2 (n, %)	27 (41,9%)	14 (43,8%)
	3 (n, %)	8 (12,9%)	5 (15,6%)

*% obliczony na podstawie danych z badania.

Tabela 133. Charakterystyka populacji włączonej do badania DAncona i wsp. 1991 [54].

Cecha		DAncona 1991 [54]	
		brak interwencji N=9	terapia dopęcherzowa BCG N=34
Stopień zaawansowania	Ta (n, %)	0 (0,0%)	3 (8,8%)
	T1 (n, %)	9 (100,0%)	31 (91,2%)
	Tis (n, %)	1 (11,1%)	3 (8,8%)
Stopień złośliwości (G)	1 (n, %)	5 (55,6%)	16 (47,1%)
	2 (n, %)	4 (44,4%)	16 (47,1%)
	3 (n, %)	0 (0,0%)	2 (5,9%)
Wcześniejsze nawroty (średnia)		20	24
Liczba guzów nowotworowych	pojedynczy (n, %)	6 (66,7%)	23 (67,6%)
	wiele (n, %)	3 (33,3%)	11 (32,4%)

a.% obliczony na podstawie danych z badania.

Tabela 134. Charakterystyka populacji włączonej do badania Lamm i wsp. 2000 [62].

Cecha		Lamm i wsp. 2000 [62]	
		Brak interwencji N=192 ^a	Terapia podtrzymująca BCG N=192 ^a
Płeć	Męska (n, %)	173 (90,1%)	159 (82,8%)
	Żeńska^b (n, %)	19 (9,9%)	33 (17,2%)
Wiek (średnia [zakres IQR]) [lata]		67,0 [62-73]	66,8 [62-72,5]

Mężczyźni rasy czarnej (n, %)	8 (4,2%)	6 (3,1%)
Rak <i>in situ</i> (n, %)	66 (34,4%)	64 (33,3%)
Próba tuberkulinowa w momencie randomizacji (n, %)	104 (54,2%)	106 (5,2%)

a. Charakterystyka populacji wyjściowej została przedstawiona jedynie dla pacjentów włączonych do analizy danych w badaniu. b. Liczba pacjentów i % obliczone na podstawie danych z badania.

Tabela 135. Charakterystyka populacji włączonej do badania Koga i wsp. 2010 [44].

Cecha		Koga i wsp. 2010 [44]	
		Brak interwencji N=27	Terapia podtrzymująca BCG N=24
Płeć	Męska (n, % ^a)	21 (77,8%)	19 (79,2%)
	Żeńska (n, % ^a)	6 (22,2%)	5 (20,8%)
Wiek [lata]	<70 (n, % ^a)	14 (51,9%)	9 (37,5%)
	≥70 (n, % ^a)	13 (48,1%)	15 (62,5%)
Stopień zaawansowania	Rak <i>in situ</i> (n, % ^a)	25 (92,6%)	21 (87,5%)
	Ta, T1 (n, % ^a)	2 (7,4%)	3 (12,5%)
Stopień złośliwości (G)	0 (n, % ^a)	25 (92,6%)	23 (95,8%)
	1, 2 (n, % ^a)	2 (7,4%)	1 (4,2%)
Nowotwór	Pierwotny (n, % ^a)	20 (74,1%)	17 (70,8%)
	Nawracający (n, % ^a)	7 (25,9%)	7 (29,2%)
Pałacy papierosy	Tak (n, % ^a)	20 (74,1%)	15 (62,5%)
	Nie (n, % ^a)	7 (25,9%)	9 (37,5%)

a. % obliczony na podstawie danych z badania.

Tabela 136. Charakterystyka populacji włączonej do badania Palou i wsp. 2001 [64].

Cecha		Palou i wsp. 2001 [64]	
		brak interwencji N=61	terapia podtrzymująca BCG N=65
Wiek; średnia (zakres) [lata]		63 (31-77)	65 (39-79)
Płeć	Męska (n)	58	64
	Żeńska (n)	3	1
Nowotwór	Pierwotny (n)	43	46

12.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	Nawracający (n)	18	19
	Pojedynczy (n)	25	24
	Wielooogniskowy (n)	28	29
Nowotwór o wysokim stopniu złośliwości z/bez rakiem <i>in situ</i>	Ta	14	16
	T1	27	25
Nowotwór o niskim stopniu złośliwości z rakiem <i>in situ</i>	Ta	5	6
	T1	7	6
Izolowany rak <i>in situ</i>		8	12

Tabela 137. Charakterystyka populacji włączonej do badania Akaza i wsp. 1995 [65].

Cecha		Akaza i wsp. 1995 [65]			
		terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG N=52	terapia indukcyjna BCG N=55	Ogółem N=107	Pacjenci, którzy nie zostali zrandomizowani N=13
Płeć	Męska (n, %*)	45 (86,5%)	42 (76,4%)	87 (81,3%)	10 (76,9%)
	Żeńska (n, %*)	7 (13,5%)	13 (23,6%)	20 (18,7%)	3 (23,1%)
Wiek (średnia ± SD) [lata]		64 ± 10	65 ± 10	65 ± 10	71 ± 12
Stadium nowotworu	Cis (n, %*)	9 (17,3%)	10 (18,2%)	19 (17,8%)	7 (53,8%)
	Ta (n, %*)	24 (46,2%)	20 (36,4%)	44 (41,1%)	2 (15,4%)
	T1 (n, %*)	18 (34,6%)	19 (34,5%)	37 (34,6%)	4 (30,8%)
	Ta/T1 (n, %*)	1 (1,9%)	6 (10,9%)	7 (6,5%)	0 (0,0%)
Stopień zaawansowania nowotworu	G1 (n, %*)	15 (28,8%)	9 (16,4%)	24 (22,4%)	4 (30,8%)
	G2 (n, %*)	26 (50,0%)	32 (58,2%)	58 (54,2%)	6 (46,2%)
	G3 (n, %*)	9 (17,3%)	12 (21,8%)	21 (19,6%)	3 (23,1%)
	Nieznany stopień zaawansowania (n, %*)	2 (3,8%)	2 (3,6%)	4(3,7)	0 (0,0%)

*% obliczony na podstawie danych z badania

Tabela 138. Charakterystyka populacji włączonej do badania Badalament i wsp. 1987 [66].

Cecha		Badalament 1987 [66]	
		terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG N=47	terapia indukcyjna BCG N=46
Płeć	Męska (n, %)	41 (87%)	40 (87%)
	Żeńska (n, %)	6 (13%)	6 (4,8%)
Wiek (mediana)[lata]		62,0	63,5
Mediana czasu trwania nowotworu pęcherza [miesiące]		15,0	23,0
Wcześniejsza chemioterapia dopęcherzowa (n,%)		13 (28%)	11 (24%)
Cytologia moczu	Wynik pozytywny lub podejrzany (n, %)	38 (81%)	38 (83%)
	Wynik negatywny (n, %)	9 (19%)	8 (17%)
Równoczesny rak <i>in situ</i> (n, %)		36 (77%)	36 (78%)
Wielogniskowość (n, %)		26 (55%)	30 (65%)
Wynik próby tuberkulinowej	Pozytywny (n, %)	20 (43%)	26 (57%)
	Negatywny (n, %)	27 (57%)	20 (43%)
Średnia dawka BCG w terapii indukcyjnej [mg]		113	112
Utrzymywanie się guza po terapii BCG (n, %)		16 (34%)	17 (37,4%)

Tabela 139. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie CUETO study 98013 [67].

Cecha		CUETO Study 98013 [67]		
		terapia indukcyjna BCG N=195	terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG N=202	Ogółem N=397
Płeć	Męska (n, %)	179 (92%)	188 (93%)	367 (92%)
	Żeńska (n, %)	16 (8,2%)	14 (6,9%)	30 (7,6%)
Wiek (mediana [zakres IQR]) [lata]		68 [30-86]	68 [46-86]	68 [30-86]
Nowotwór	Pierwotny (n, %)	160 (82%)	158 (78%)	318 (80%)
	Nawracający ^a (n, %)	36 (18%)	42 (21%)	77 (19%)
	Brak danych (n, %)	0 (0%)	2 (0,01%)	2 (0,005%)
Stopień zaawansowania nowotworu	TaG3 (n, %)	14 (7,2%)	16 (7,9%)	30 (7,6%)
	TaG3 (n, %)	125 (64%)	123 (61%)	248 (62%)
	Tis ^b (n, %)	17 (8,7%)	28 (14%)	45 (11%)

12.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



	T1+Tis^b (n, %)	26 (13%)	27 (13%)	53 (13%)
	Ta+Tis^b (n, %)	13 (6,7%)	8 (4%)	21 (5,3%)
Wielkość nowotworu	≤3 cm (n, %)	144 (74%)	147 (73%)	291 (73%)
	>3 cm (n, %)	47 (24%)	50 (25%)	97 (24%)
	Brak danych (n, %)	4 (2,0%)	5 (2,4%)	9 (2,2%)
Guzy nowotworowe	Pojedyncze (n, %)	110 (56%)	103 (51%)	213 (54%)
	Wieloogniskowe (n, %)	82 (42%)	91 (45%)	173 (43,5%)
	Brak danych (n, %)	3 (1,5%)	8 (3,9%)	11 (2,7%)

a. Spośród pacjentów z nawracającym nowotworem, 23 stosowało w przeszłości chemioterapię dopęcherzową: 9 pacjentów w grupie stosującej terapię indukcyjną BCG i 14 pacjentów w grupie stosującej terapię indukcyjną BCG + terapię podtrzymującą BCG; b. Tis – (ang. *tumor in situ*) nowotwór *in situ*.

Tabela 140. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hinotsu i wsp. 2011 [68].

Cecha		Hinotsu 2011		
		terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG N=41 ^b	terapia indukcyjna BCG N=42	BCG (dane dla wszystkich pacjentów przyjmujących BCG) N=83
Płeć	Męska (n, %^a)	33 (80,5%)	40 (95,2%)	73 (88,0%)
	Żeńska (n, %^a)	8 (19,5%)	2 (4,8%)	10 (12,0%)
Wiek [lata]	≤64	17 (41,5%)	22 (52,3%)	39 (47,0%)
	≥65	24 (58,5%)	20 (47,7%)	44 (53,0%)
Stopień zaawansowania	pTa (n, %^a)	29 (70,7%)	29 (69,0%)	58 (69,9%)
	pT1 (n, %^a)	12 (29,3%)	13 (31,0%)	25 (30,1%)
Stopień złośliwości	G1 (n, %^a)	5 (12,2%)	10 (23,8%)	15 (18,1%)
	G2 (n, %^a)	29 (70,7%)	24 (57,1%)	53 (63,8%)
	G3 (n, %^a)	7 (17,1%)	8 (19,1%)	15 (18,1%)
Wcześniejsze stosowanie BCG	Tak (n, %^a)	3 (7,3%)	3 (7,1%)	6 (7,2%)
	Nie (n, %^a)	38 (92,7%)	39 (92,9%)	77 (92,8%)
Wcześniejsze stosowanie antracyklin	Tak (n, %^a)	8 (19,5%)	6 (14,3%)	69 (83,1%)
	Nie (n, %^a)	33 (80,5%)	36 (85,7%)	14 (16,9%)
Nowotwór	Nawracający/ wieloogniskowy (n, %^a)	20 (48,8%)	21 (50,5%)	41 (49,4%)
	Pierwotny/ Wieloogniskowy (n, %^a)	18 (43,9%)	18 (42,9%)	36 (43,4%)
	Nawracający/ Pojedynczy (n, %^a)	3 (7,3%)	3 (7,1%)	6 (7,2%)
Ryzyko nawrotu choroby wg.	Umiarkowane	36 (87,8%)	36 (85,7%)	72 (86,7%)

skali EORTC	[1-9] (n, % ^a)		
	Wysokie [≥10] (n, % ^a)	5 (12,2%)	6 (14,3%)

a. % obliczony na podstawie danych z badania; b. charakterystyka populacji wyjściowej została przedstawiona jedynie dla pacjentów włączonych do analizy danych w badaniu: spośród zrandomizowanych 42 pacjentów, 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu, i nie został uwzględniony w charakterystyce pacjentów.

Tabela 141. Charakterystyka populacji włączonej do badania Hudson i wsp. 1987 [69].

Cecha		Hudson i wsp. 1987 [69]	
		terapia indukcyjna BCG N=21	terapia indukcyjna BCG + terapia podtrzymująca BCG N=21
Płeć	Męska (n, %)	15 (71,4%)	17 (80,9%)
	Żeńska (n, %)	6 (28,6%)	4 (19,1%)
Wiek (średnia)[lata]*		67,0	63,3
Stadium nowotworu	Cis (n, %)	4 (19,0%)	7 (33,3%)
	Ta (n, %)	5 (23,8%)	9 (42,9%)
	T1 (n, %)	12 (57,1%)	5 (23,8%)
Stopień zaawansowania nowotworu	G1 (n, %)	2 (9,5%)	4 (19,0%)
	G2 (n, %)	12 (57,1%)	9 (42,9%)
	G3 (n, %)	3 (14,3%)	1 (4,8%)

a.% obliczony na podstawie danych z badania, * średnia obliczona na podstawie danych z badania.

Tabela 142. Charakterystyka populacji włączonej do badania Gruenwald i wsp. 1997 [69].

Cecha		Gruenwald 1997 i wsp. [69]	
		Terapia indukcyjna BCG 6 tyg. N=40 ^a	Przedłużona terapia BCG 12 tyg. N=30 ^a
Płeć	Męska (n, %)	35 (87,5%)	27 (90,0%)
	Żeńska (n, %)	5 (12,5%)	3 (10,0%)
Wiek (średnia±SD [lata])		68,1 ± 4,2	69,1 ± 3,9
Stopień zaawansowania	Ta (n, %)	12 (30,0%)	9 (30,0%)
	T1 (n, %)	28 (70,0%)	21 (70,0%)
Stopień złośliwości (G)	1 (n, %)	1 (2,5%)	2 (6,6%)
	2 (n, %)	22 (55,0%)	19 (63,3%)
	3 (n, %)	17 (42,5%)	9 (30,0%)

12.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *Critical Appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Rak <i>in situ</i>	Tak (n, %^b)	4 (10,0%)	3 (10,0%)
	Nie (n, %^b)	36 (90,0%)	27 (90,0%)
Pacjenci z nawrotami choroby 12 mies. przed rozpoczęciem leczenia (n, %)		10 (25,0%)	12 (40,0%)
Nawroty choroby 12 mies. przed rozpoczęciem leczenia w przeliczeniu na pacjenta (średnia±SD)		1,2 ± 0,42	1,67 ±0,49
Pacjenci poddani min. 1. zabiegowi TURBT w ciągu roku poprzedzającego terapię BCG (n, %)		10 (25,0%)	12 (40,0%)

a. Charakterystyka populacji wyjściowej została przedstawiona jedynie dla pacjentów włączonych do analizy danych w badaniu. Początkowo do grupy BCG 6 tyg. zrandomizowano 42 a do grupy BCG 12 tyg. 33 pacjentów, jednakże 2 pacjentów z grupy BCG 6 tyg. i 3 pacjentów z grupy BCG 12 tyg. przerwało leczenie i z tego powodu nie zostali uwzględnieni w analizie. b. % obliczony na podstawie danych z badania.

Tabela 143. Charakterystyka populacji włączonej do badania o akronimie EORTC 30962 (Oddens i wsp. 2013) [71]-[73].

Cecha		EORTC 30962 (Oddens i wsp. 2013) [71]-[73]				
		1/3 dawki BCG przez 1 rok N=341	Pełna dawka BCG przez 1 rok N=339	1/3 dawki BCG przez 3 lata N=337	Pełna dawka BCG przez 3 lata N=338	Dane dla wszystkich pacjentów z badania N=1355
Płeć	Męska (n, %)	275 (80,6%)	282 (83,2%)	272 (80,7%)	270 (79,9%)	1099 (81,1%)
	Żeńska (n, %)	62 (18,8%)	54 (15,9%)	64 (19,0%)	65 (19,2%)	247 (18,2%)
	Brak danych (n, %)	2 (0,6%)	3 (0,9%)	1 (0,3%)	3 (0,9%)	9 (0,7%)
Wiek (mediana, [zakres]) [lata]		68,0 [29,0-84,0]	67,0 [30,0-84,0]	69,0 [39,0-85,0]	67,0 [30,0-84,0]	68,0 [29,0-85,0]
Stopień zaawansowania	pT0 (n, %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	2 (0,6%)	3 (0,2%)
	pTa (n, %)	202 (59,2%)	207 (61,1%)	229 (68,0%)	214 (63,3%)	852 (62,9%)
	pT1 (n, %)	137 (40,2%)	130 (38,3%)	107 (31,8%)	119 (35,2%)	493 (36,4%)
	pT2 (n, %)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,1%)
	Brak danych (n, %)	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	3 (0,9%)	5 (0,4%)
Stopień złośliwości ^a	G0 (n, %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)
	G1 (n, %)	84 (24,6%)	94 (27,7%)	110 (32,6%)	99 (29,3%)	387 (28,6%)
	G2 (n, %)	162 (47,5%)	151 (44,5%)	147 (43,6%)	138 (40,8%)	598 (44,1%)
	G3 (n, %)	95 (27,9%)	91 (26,8%)	78 (23,1%)	97 (28,7%)	361 (26,6%)
	Brak danych (n, %)	0 (0,0%)	3 (0,9%)	1 (0,3%)	4 (1,2%)	8 (0,6%)
Stan zdrowia wg WHO	0 (n, %)	281 (82,4%)	278 (82,0%)	273 (81,0%)	287 (84,9%)	1119 (82,6%)
	1 (n, %)	52 (15,2%)	56 (16,5%)	59 (17,5%)	45 (13,3%)	212 (15,6%)
	2 (n, %)	8 (2,3%)	5 (1,5%)	5 (1,5%)	6 (1,8%)	24 (1,8%)
Nowotwór	Nawracający (n, %)	131 (38,4%)	124 (36,6%)	141 (41,8%)	157 (46,4%)	553 (40,8%)
	Pierwotny (n, %)	208 (61,0%)	212 (62,5%)	195 (57,9%)	178 (52,7%)	793 (58,5%)
	Brak danych (n, %)	2 (0,6%)	3 (0,9%)	1 (0,3%)	3 (0,9%)	9 (0,7%)

Guzy nowotworowe	Pojedyncze (n, %)	51 (15,0%)	46 (13,6%)	44 (13,1%)	38 (11,2%)	179 (13,2%)
	Wielogniskowe (n, %)	286 (83,9%)	291 (85,8%)	291 (86,4%)	295 (87,3%)	1163 (85,8%)
	Brak danych (n, %)	4 (1,2%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)	5 (1,5%)	13 (1,0%)
Średnica największego guza nowotworowego (mediana, [zakres]) [mm]		15,0 [1,0-80,0] Dane dla 318 pacjentów	15,0 [2,0-98,0] Dane dla 322 pacjentów	15,0 [2,0-80,0] Dane dla 321 pacjentów	12,0 [1,0-98,0] Dane dla 315 pacjentów	15,0 [1,0-98,0] Dane dla 1276 pacjentów
Ryzyko nawrotów choroby wg. skali EORTC	Pośrednie [≤ 9] (n, %)	234 (68,6%)	242 (71,4%)	226 (67,1%)	215 (63,6%)	917 (67,7%)
	Wysokie [10-17] (n, %)	76 (22,3%)	74 (21,8%)	90 (26,7%)	96 (28,4%)	336 (24,8%)
	Brak danych (n, %)	31 (9,1%)	23 (6,8%)	21 (6,2%)	27 (8,0%)	102 (7,5%)
Ryzyko progresji choroby wg. skali EORTC	Pośrednie [≤ 6] (n, %)	92 (27,0%)	100 (29,5%)	106 (31,5%)	71 (21,0%)	369 (27,2%)
	Wysokie [7-13] (n, %)	174 (51,0%)	177 (52,2%)	180 (53,4%)	202 (59,8%)	733 (54,1%)
	Wysokie [14-23] (n, %)	44 (12,9%)	39 (11,5%)	30 (8,9%)	38 (11,2%)	151 (11,1%)
	Brak danych (n, %)	31 (9,1%)	23 (6,8%)	21 (6,2%)	27 (8,0%)	102 (7,5%)
Uprozczone grupy ryzyka	Pośrednie (n, %)	192 (56,3%)	191 (56,3)	218 (64,7%)	188 (55,6%)	789 (58,2%)
	Wysokie^b (n, %)	149 (43,7%)	146 (43,1%)	119 (35,3%)	146 (43,2%)	560 (41,3%)
	Brak danych (n, %)	0 (0,0%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	4 (1,2%)	6 (0,4%)

a. Wg. klasyfikacji WHO z 1973 roku. b. Wysokie ryzyko = T1 i/lub G3.

12.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) nie odnaleziono badań nieopublikowanych dotyczących stosowania szczepu BCG-RIVM w analizowanym wskazaniu jak również randomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania immunoterapii BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.

12.6. OCENA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH ZGODNIE Z PROCEDURĄ OCENY RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO OPISANĄ W COCHRANE HANDBOOK

Tabela 144. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [18]-[26], [27]-[31], [32]-[33], [34].

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]		DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31]		Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33]		Witjes i wsp. 1993 [34]	
Błąd systematyczny doboru próby								
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Zastosowano randomizację blokową.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.	Zastosowano randomizację blokową.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów								
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z diagnozowania								

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Witjes i wsp. 1992 [18]-[26]		DeBruyne i wsp. 1988 [27]-[31]		Friedrich i wsp. 2007 [32]-[33]		Witjes i wsp. 1993 [34]	
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z wycofania								
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania z podaniem przyczyn. Ocenę skuteczności przeprowadzano w zmodyfikowanej populacji ITT (mTT).	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania z podaniem przyczyn. Ocenę skuteczności przeprowadzano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT).	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Przedstawiono informacje na temat pacjentów utraconych z obserwacji. Ocenę skuteczności przeprowadzano w populacji ITT.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania z podaniem przyczyn. Ocenę skuteczności przeprowadzano w zmodyfikowanej populacji ITT (mTT).	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem								
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny								
Inne źródło błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie przedwcześnie zakończone z powodu braku dostępności analizowanego leku.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 145. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [67], [68], [70].

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	CUETO 98013 [67]		Hinotsu i wsp. 2011 [68]		Gruenwald i wsp. 1997 [70]	
Błąd systematyczny doboru próby						
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Zastosowano randomizację komputerową.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.	Zastosowano randomizację polegającą na ciągnięciu losów przez pacjentów.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów						
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z diagnozowania						
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z wycofania						
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania z podaniem przyczyn. Ocenę skuteczności przeprowadzano w populacji ITT.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocenę skuteczności przeprowadzano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT) oraz PPS (zgodnej z protokołem leczenia).	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie zostali włączeni do analizy, nie podano liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie. Ocenę skuteczności przeprowadzano w populacji PPS (zgodnej z protokołem leczenia).	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	CUETO 98013 [67]		Hinotsu i wsp. 2011 [68]		Gruenwald i wsp. 1997 [70]	
<i>kategorii)</i>						
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem						
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny						
Inne źródło błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie przedwcześnie zakończone z powodu braku dostępności analizowanego leku.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 146. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [62], [63], [43].

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Lamm i wsp. 2000 [62]		Koga i wsp. 2010 [63]		Krege i wsp. 1996 [43]	
Błąd systematyczny doboru próby						
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.	Nie podano metody randomizacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów						
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Lamm i wsp. 2000 [62]		Koga i wsp. 2010 [63]		Krege i wsp. 1996 [43]	
Błąd systematyczny z diagnozowania						
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z wycofania						
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie zostali włączeni do analizy, nie podano liczby pacjentów, którzy ukończyli badanie. Ocena skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (obejmującej wszystkich chorych, u których w momencie randomizacji nie wykazano choroby).	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy ukończyli badanie. Ocena skuteczności przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT).	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy zostali wycofani z badania. Nie podano definicji populacji w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem						
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny						
Inne źródło błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Niewielka liczba analizowanych punktów końcowych, oceniano liczne złożone punkty końcowe.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 147. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [44]-[45], [46]-[49], [64].

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Palou i wsp. 2001 [64]		Pagano i wsp. 1991 [44]-[45]		Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]	
Błąd systematyczny doboru próby						
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Nie podano metody randomizacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie podano metody randomizacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów						
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z diagnozowania						
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z wycofania						
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej pacjentów zrandomizowanych i u których możliwe było dokonanie oceny	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Przedstawiono wstępne wyniki badania, dotyczące chorych, u których możliwa była ocena i którzy uczestniczyli w badaniu przez co najmniej rok lub u których wystąpiła	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Wyniki przedstawiono dla pacjentów, dla których okres obserwacji wynosił ponad 3 miesiące.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Palou i wsp. 2001 [64]		Pagano i wsp. 1991 [44]-[45]		Lamm i wsp. 1985 [46]-[49]	
kategorii)	skuteczności.		progresja/nawrót.			
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem						
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny						
Inne źródło błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka nawrotu przydzielani byli do osobnej grupy leczonej BCG bez randomizacji, oznacza to, że w ramach analizy RCT nie uwzględniono pacjentów wysokiego ryzyka nawrotu.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 148. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [65], [69], [71]-[73].

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	EORTC 30962 [71]-[73]		Akaza i wsp. 1995 [65]		Hudson i wsp. 1987 [69]	
Błąd systematyczny doboru próby						
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.	Nie podano metody randomizacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Zastosowano randomizację polegającą na ciągnięciu losów przez pacjentów.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów						
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	EORTC 30962 [71]-[73]		Akaza i wsp. 1995 [65]		Hudson i wsp. 1987 [69]	
<i>głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>						
Błąd systematyczny z diagnozowania						
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z wycofania						
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w populacji ITT.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w populacji ITT.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Podano informacje o pacjentach utraconych z badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w populacji PPS obejmującej chorych leczonych zgodnie z protokołem badania.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem						
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny						
Inne źródło błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 149. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [50], [51]-[52], [66].

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Badalament i wsp. 1987 [66]		Melekos i wsp. 1990 [50]		Melekos i wsp. 1993 [51]-[52]	
Błąd systematyczny doboru próby						
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Zastosowano randomizację blokową.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.	Nie podano metody randomizacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Zastosowano randomizację ze stratyfikacją.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów						
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z diagnozowania						
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z wycofania						
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub</i>	Przedstawiono informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w populacji ITT.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w populacji ITT.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz definicji populacji w której oceniano skuteczność.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Badalament i wsp. 1987 [66]		Melekos i wsp. 1990 [50]		Melekos i wsp. 1993 [51]-[52]	
<i>kategorii)</i>						
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem						
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny						
Inne źródło błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Tabela 150. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań: [53], [54], [55]-[61].

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Ibrahiem i wsp. 1988 [53]		Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61]		DAncona i wsp. 1991 [54]	
Błąd systematyczny doboru próby						
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Nie podano metody randomizacji.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Zastosowano randomizację blokową.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikające z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej.	Zastosowano randomizację polegającą na ciągnięciu losów przez pacjentów.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.	Brak informacji.	Niejasny wpływ na ryzyko błędu selekcji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów						
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Kategoria	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz	Opis	Komentarz
Badanie	Ibrahiem i wsp. 1988 [53]		Pinsky i wsp. 1985 [55]-[61]		DAncona i wsp. 1991 [54]	
<i>końcowego (lub kategorii)</i>						
Błąd systematyczny z diagnozowania						
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Brak zaślepienia próby.	Wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Błąd systematyczny z wycofania						
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w populacji ITT.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Podano informacje na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT).	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.	Nie podano informacji na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Ocena skuteczności przeprowadzano w populacji ITT.	Niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego utraty z badania.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem						
Wybiórcze raportowanie wyników	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Nie istnieją podejrzenia mogące wskazywać na wybiórcze raportowanie wyników, przedstawiono ocenę punktów końcowych charakterystycznych dla analizowanej jednostki chorobowej.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.
Inny błąd systematyczny						
Inne źródło błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.	Badanie wydaje się być wolne od innych źródeł błędu systematycznego.	Niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

12.7. OCENA NIERANDOMIZOWANYCH BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 151. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Punkt	
Referencja		Cho i wsp. 2012 [35]	
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	tylko chorzy T1G3
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego	
		Tak	*
Porównywalność	Nie		
	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik) Rodzaj zastosowanej terapii	Rodzaj zastosowanej terapii	
Wyniki	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
		Nie	
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
Brak informacji			

*według Wells GA i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>. ^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

12.8. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 152. Opis arkusza do oceny badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Farah i wsp. 2014 [36]	Debruyne i wsp. 1985 [39]	Schreinemachers i wsp. 1988 [37]-[38]	Ströck i wsp. 2011 [40]	Lamm i wsp. 1992 [41]-[42]
	Odpowiedź/Punkty				
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt); uwzględniano stopień złośliwości guza	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	6 punktów	3 punkty	4 punkty	4 punkty	3 punkty

12.9. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 153. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Shelley i wsp. 2001 [1]	Han i wsp. 2006 [3]	Pan i wsp. 2014 [4]	Zhu i wsp. 2013 [5]	Sylvester i wsp. 2002 [6]	Astram i wsp. 2014 [7]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)

<p>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi² do oceny homogeniczności, I²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-11 punktów	9 punktów	7 punktów	8 punktów	10 punktów	7 punktów	6 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	WYSOKA	UMIARKOWANA	UMIARKOWANA	WYSOKA	UMIARKOWANA	UMIARKOWANA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 154. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Qin i wsp. 2014 [9]	Zeng i wsp. 2015 [8]	Shelley i wsp. 2010 [10]	Weizer i wsp. 2011 [11]	Tinazzi i wsp. 2006 [77]	Koya i wsp. 2006 [78]
<p>Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p>Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
<p>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i>, artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)

stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.							
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-11 punktów	7 punktów	9 punktów	5 punktów	4 punkty	2 punkty	1 punkt
Jakość przeglądu systematycznego	-	UMIARKOWANA	WYSOKA	UMIARKOWANA	NISKA	NISKA	NISKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 155. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty	Patel i wsp. 2015 [16]	Yates i wsp. 2010 [12]	Gontero i wsp. 2010 [13]	Kim i wsp. 2001 [14]	Gan i wsp. 2013 [15]	Ehdaie i wsp. 2013 [17]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być	Tak Nie Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)

przedstawione.	Nie dotyczy						
<p>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i>, artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
<p>Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
<p>Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.</p>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)

12.9. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR



<p>Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).</p>	<p>Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy</p>	<p>Nie (0 punktów)</p>	<p>Nie (0 punktów)</p>	<p>Nie (0 punktów)</p>	<p>Nie (0 punktów)</p>	<p>Nie (0 punktów)</p>	<p>Nie (0 punktów)</p>
<p>Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.</p>	<p>Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy</p>	<p>Tak (1 punkt)</p>	<p>Tak (1 punkt)</p>	<p>Tak (1 punkt)</p>	<p>Tak (1 punkt)</p>	<p>Tak (1 punkt)</p>	<p>Tak (1 punkt)</p>
<p>Ocena maksymalna</p>	<p>0-11 punktów</p>	<p>3 punkty</p>	<p>3 punkty</p>	<p>5 punktów</p>	<p>2 punkty</p>	<p>2 punkty</p>	<p>3 punkty</p>
<p>Jakość przeglądu systematycznego</p>	<p>-</p>	<p>NISKA</p>	<p>NISKA</p>	<p>UMIARKOWANA</p>	<p>NISKA</p>	<p>NISKA</p>	<p>NISKA</p>

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

12.10. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 156. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
Klasyfikacja stopnia złośliwości histologicznej opracowana przez WHO w 1973 i WHO/ISUP w 2004 roku	Opisana szczegółowo w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa z siedzibą w Krakowie [290].
Klasyfikacja stopnia zaawansowania (T) guza pęcherza moczowego (TNM – WHO, 2009 r.)	
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 3	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: poważne działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane związane ze śmiercią.
<i>Third edition of the General Rules for Clinical and Pathological Studies on Bladder Cancer</i>	Ogólne zasady dotyczące klinicznej i patologicznej oceny raka pęcherza moczowego opracowane przez Japońskie Stowarzyszenie Urologiczne [297].
<i>Japanese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) v2.0</i>	Japońska wersja kwestionariusza oceny jakości życia utworzonego przez Europejską Organizację ds. Badań i Leczenia Raka. Kwestionariusz QLQ-C30 zawiera dziewięć skal: 5 skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, rola, funkcje poznawcze, funkcjonowanie emocjonalne i społeczne) i 3 skale objawowe (zmęczenie, ból i nudności/wymioty) oraz ocenę zdrowia ogólnego i jakości życia. Dodatkowo uwzględnia ocenę kilku pojedynczych objawów [298].

12.11. WYNIKI GRAFICZNE PRZEPROWADZONYCH META-ANALIZ

Meta-analiza: HR dla nawrotu (zaaktualizowane)

```
. metan ln_hr ln_lci ln_uci,eform label(namevar = badanie )
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Hinotsu 2011	0.33	0.12 0.91	3.13
Hudson 1987	1.03	0.31 3.41	2.23
Martinez-Pineiro 201	0.83	0.61 1.13	33.81
Badalament 1987	1.11	0.49 2.52	4.79
Koga 2010	0.17	0.02 1.41	0.71
Lamm 2000	0.57	0.44 0.73	50.13
Palou 2001	0.48	0.22 1.06	5.20
I-V pooled ES	0.654	0.547 0.782	100.00

Heterogeneity calculated by formula
 $Q = \text{SIGMA}_i \{ (1/\text{variance}_i) * (\text{effect}_i - \text{effect_pooled})^2 \}$
 where $\text{variance}_i = ((\text{upper limit} - \text{lower limit}) / (2 * z))^2$

Heterogeneity chi-squared = 9.47 (d.f. = 6) p = 0.149
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 36.6%

Test of ES=1 : z= 4.64 p = 0.000

Rycina 1. Wynik aktualizacji meta-analizy Zhu i wsp. 2013 [5] dla porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG – HR dla nawrotu.

Meta-analiza: HR dla progresji (zaaktualizowane)

```
. metan ln_hr_p ln_lci_p ln_uci_p,eform label(namevar = badanie )
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
Hinotsu 2011	0.15	0.01 2.75	0.67
Martinez-Pineiro 201	0.79	0.50 1.26	24.82
Badalament 1987	1.35	0.57 3.20	7.12
Koga 2010	0.17	0.00 8.80	0.36
Lamm 2000	0.74	0.56 0.99	65.32
Palou 2001	1.41	0.24 8.14	1.71
I-V pooled ES	0.781	0.620 0.983	100.00

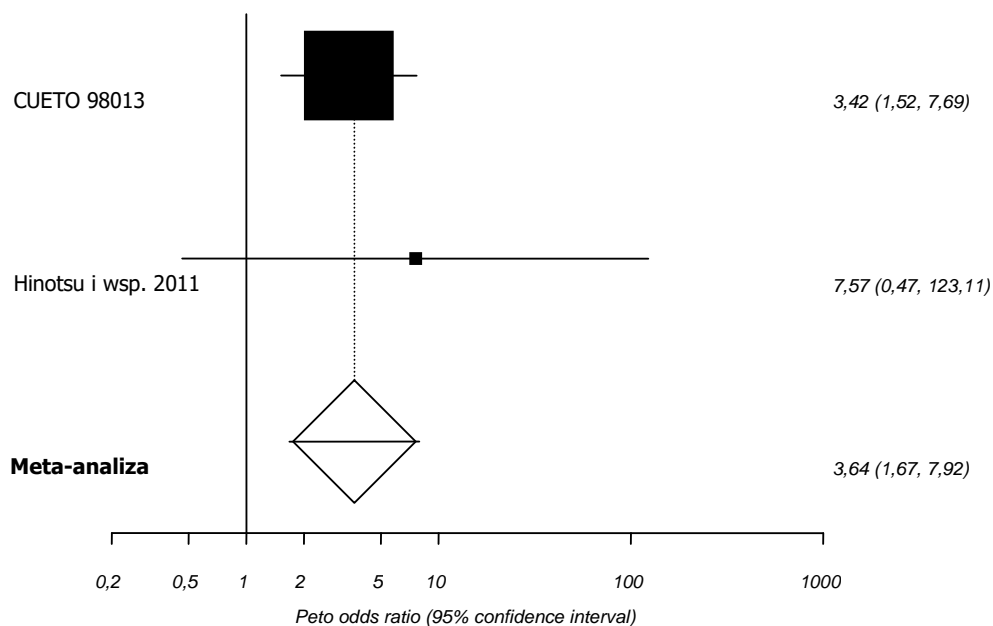
Heterogeneity calculated by formula
 $Q = \text{SIGMA}_i \{ (1/\text{variance}_i) * (\text{effect}_i - \text{effect_pooled})^2 \}$
 where $\text{variance}_i = ((\text{upper limit} - \text{lower limit}) / (2 * z))^2$

Heterogeneity chi-squared = 4.05 (d.f. = 5) p = 0.543
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 0.0%

Test of ES=1 : z= 2.10 p = 0.035

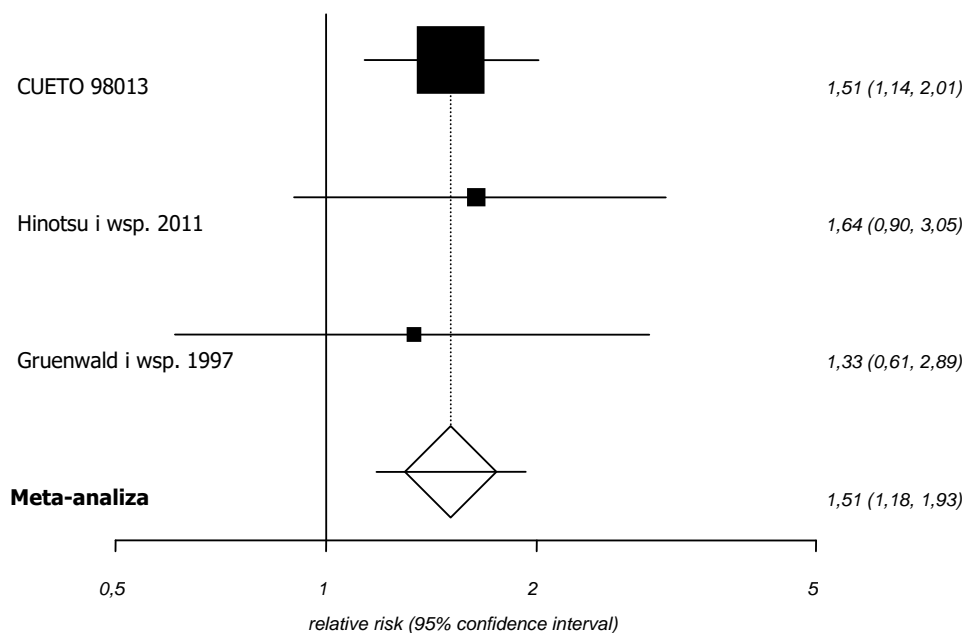
Rycina 2. Wynik aktualizacji meta-analizy Zhu i wsp. 2013 [5] dla porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG – HR dla progresji.

Rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych

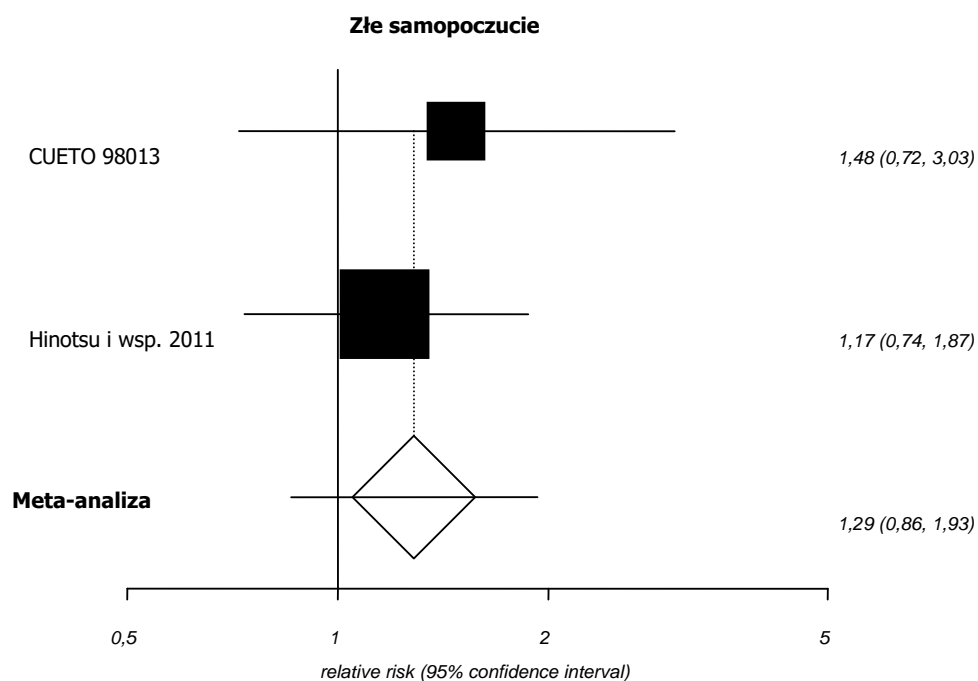


Rycina 3. Wynik meta-analizy dla porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG w odniesieniu do ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

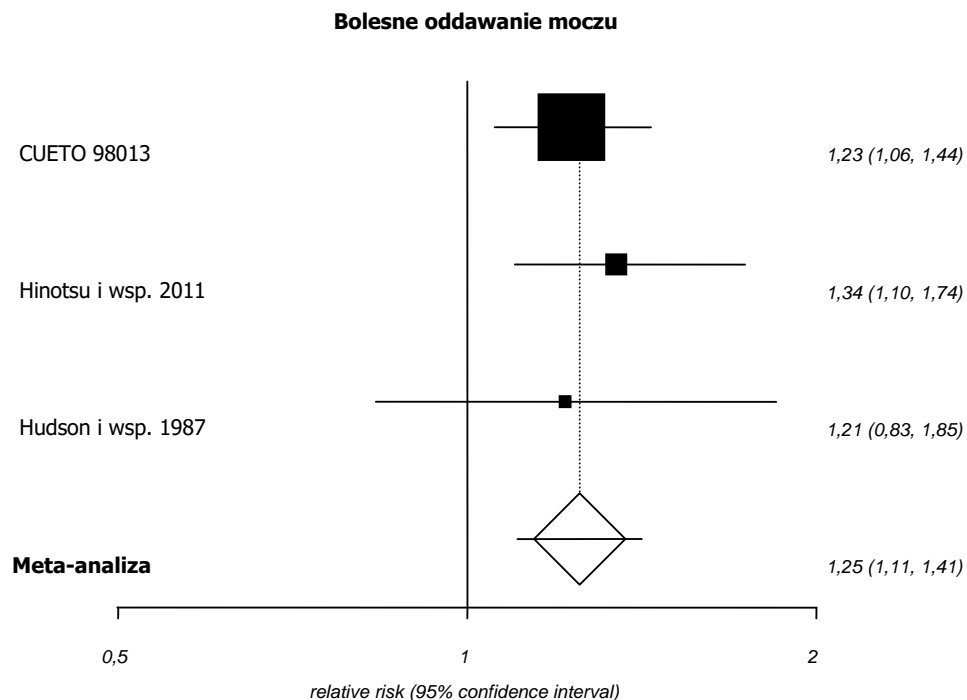
Gorączka



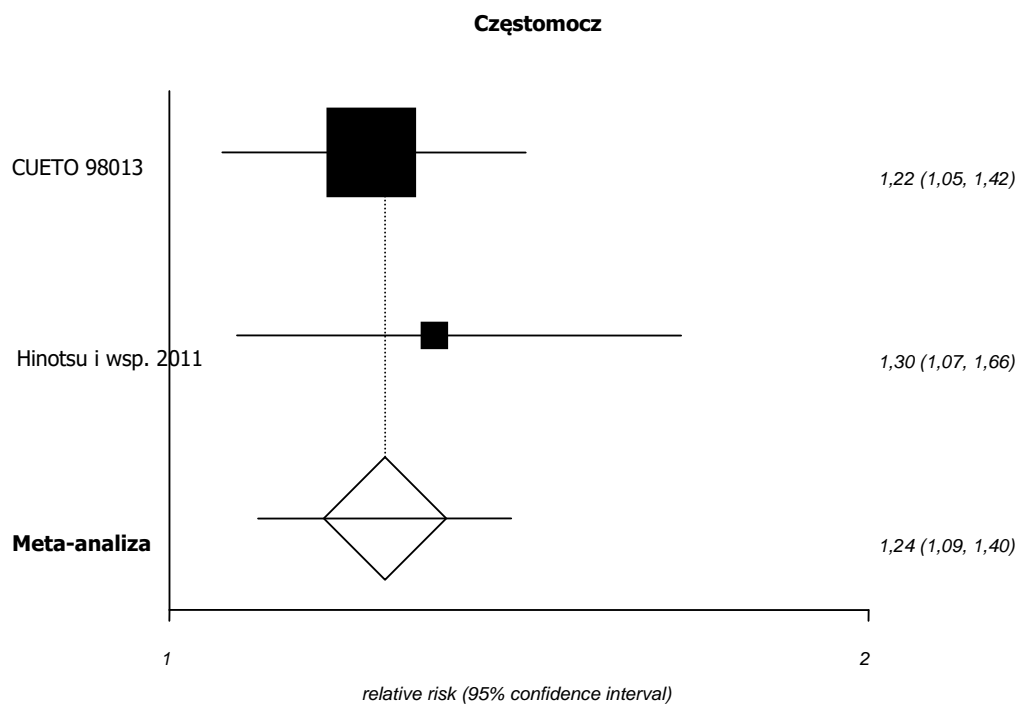
Rycina 4. Wynik meta-analizy dla porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG w odniesieniu do ryzyka wystąpienia gorączki.



Rycina 5. Wynik meta-analizy dla porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG w odniesieniu do ryzyka wystąpienia złego samopoczucia.



Rycina 6. Wynik meta-analizy dla porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bolesnego oddawania moczu.



Rycina 7. Wynik meta-analizy dla porównania terapii indukcyjnej + podtrzymującej BCG względem leczenia indukcyjnego BCG w odniesieniu do ryzyka wystąpienia częstomoczu.

12.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 157. Klasyfikacja doniesień naukowych *.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 2. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [292].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
iekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy	Błąd systematyczny raportowania

Kategoria	Opis	Komentarz
	przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 158. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [293].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 159. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [294], [295].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukiwanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych,	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy

kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 160. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wielośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 161. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji.
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH i wsp. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 162. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Joanna Kryst, Katarzyna Sładowska.

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania według <i>Jadad</i> :
Czy praca opisywana jest jako randomizowana? Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą? Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania? Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa? Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa? Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa? Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?
Uczestnicy

Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

<p>włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 2.3, str. 23-24, rozdz. 12.1, str. 224-227.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 12.1, str. 224-227.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 12.1, str. 224-227.
<p><i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 12.1, str. 224-227.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 12.1.3, str. 229-231.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 12.1.3, str. 229-231.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 12.1, str. 224-227.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 12.1.3, str. 229-231.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 12.1, str. 224-227.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 12.1.3, str. 229-231, rozdz. 4.2, str. 30-31.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 12.1.3, str. 229-231, rozdz. 4.2, str. 30-31.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 12.10, str. 300-301.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 7-dyskusja, str. 192-201.
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 12.6, str. 281-291.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 12.7, str. 292-293.

<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 12.8, str. 293-294.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Tak, rozdz. 12.9, str. 294-299.
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Tak, rozdz. 5.1, str. 38-76.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 5.2., str. 77-105.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 7-dyskusja, str. 192-201.
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 12.4, str. 237-280.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 12.4, str. 237-280.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w sierpniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 12.4, str. 237-280.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 38-174.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 12.4, str. 237-280.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8, str. 29-30 rozdz. 12.10, str. 303-304.
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 38-174.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 38-174.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.2, str. 77-174.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, 	

<ul style="list-style-type: none"> wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Tak, rozdz. 5, str. 38-174.
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie dotyczy
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Tak, rozdz. 5, str. 38-174.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Nie dotyczy
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Nie dotyczy
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Nie dotyczy
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Nie dotyczy
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> metodę Buchera, porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), metodę Bayesa, metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), metaregresję. 	Nie dotyczy
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramie referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić: <ul style="list-style-type: none"> proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy
Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie dotyczy
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, str. 77-174, rozdz. 6, str. 175-190.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5, str. 77-174, rozdz. 6, str. 175-190.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak, rozdz. 5.2, str. 77-174, rozdz. 6, str. 175-190.
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 6, str. 175-190.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności	Nie dotyczy.

<i>klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 6, str. 175-190.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie dysponowano takimi materiałami.
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Ocena dotyczy populacji analizowanej
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 38-174, rozdz. 12.11. str. 301-304.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.2., str. 77-105.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 77-174.
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 202-204.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 202-204.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 202-204.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 8, str. 202-204.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 192-201.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 192-201.

<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 192-201.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 7, str. 192-201.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 205-206.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 205-206.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 205-206.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 205-206.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9, str. 205-206.