



**Żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep  
RIVM (BCG-medac<sup>®</sup>) stosowany w leczeniu  
nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza  
moczowego**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, styczeń 2017

<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>		
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>		
<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100%; height: 15px;"></div>		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....	6
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM .....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	11
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA .....	12
2.3. OBRAZ KLINICZNY, KLASYFIKACJA I ROKOWANIE .....	13
2.4. ROZPOZNANIE RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO .....	19
2.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA .....	24
2.6. SPOSOBY LECZENIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO .....	32
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ) .....	38
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	44
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU .....	47
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	50
6. ANALIZA REKOMENDACJI HTA DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI .....	50
6.1. ANALIZOWANA INTERWENCJA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI .....	50
6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI EUROPEJSKICH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH .....	51
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE .....	53
7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE .....	53
7.2. ASPEKTY KOSZTOWE .....	55
8. BIBLIOGRAFIA .....	56
9. SPIS TABEL .....	60
10. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH .....	61
ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z WYTYCZNYMI AOTMIT .....	63

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>5-ALA</b>	kwas 5-aminolewulinowy
<b>AHS</b>	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne z zakresu praktyki klinicznej
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AUA</b>	ang. <i>American Urological Association</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BCG</b>	Bacillus Calmette-Guérin
<b>BTA stat/TRAK, NMP22</b>	Testy/markery służące wykrywaniu raka pęcherza moczowego
<b>BUG-BAUS-ABC</b>	ang. <i>British Urooncology Group - British Association of Urological Surgeons - Action on Bladder Cancer</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CIS</b>	ang. <i>carcinoma in situ</i> ; Rak <i>in situ</i>
<b>CUA</b>	ang. <i>Canadian Urological Association</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne
<b>CUETO</b>	hiszp. <i>Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico</i> ; Hiszpańska grupa onkologów urologicznych
<b>EAU</b>	ang. <i>European Association of Urology</i> ; Europejskie Towarzystwo Urologiczne
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
<b>EORTC</b>	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
<b>FGFR</b>	ang. <i>fibroblast growth factor receptor</i> ; Receptor czynnika wzrostu fibroblastów, protoonkogen
<b>GUCG</b>	ang. <i>Genito-Urinary Cancer Group</i>
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IL1</b>	Interleukina 1
<b>IL2</b>	Interleukina 2
<b>IL6</b>	Interleukina 6
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
<b>ISUP</b>	ang. <i>International Society of Urological Pathology</i>
<b>KT</b>	Tomografia komputerowa
<b>MIBC</b>	ang. <i>muscle invasive bladder cancer</i> ; Inwazyjny rak pęcherza moczowego (naciekający błonę mięśniową)
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny
<b>NBI</b>	ang. <i>narrow band imaging</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Obrazowanie wąską wiązką
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NIH</b>	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Narodowy Instytut Raka
<b>NMIBC</b>	ang. <i>non muscle invasive bladder cancer</i> ; Nieinwazyjny rak pęcherza moczowego (nienaciekający błony mięśniowej)
<b>PDD</b>	ang. <i>photodynamic diagnostics</i> ; Diagnostyka fotodynamiczna
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PTEN</b>	ang. <i>phosphatase and tensin homolog</i> ; Homolog fosfatazy i tensyny; gen supresorowy
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>PUNLMP</b>	ang. <i>papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i> ; Brodawczakowaty nowotwór przejściowonabłonkowy z niskim potencjałem złośliwości
<b>PVC</b>	Polichlorek winylu
<b>QoL</b>	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
<b>RACGP</b>	ang. <i>Royal Australian College of General Practitioners</i> ; Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
<b>RB1</b>	Gen supresorowy kodujący białko retinoblastoma
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>RIVM, Tice, Connaught, Tice, Pasteur, Tokyo, RIVM, A. Frappier, Moreau</b>	Szczepy bakterii BCG
<b>RTG</b>	Rentgenografia
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>TCC</b>	ang. <i>transitional cell carcinoma</i> ; Rak o pochodzeniu nabłonkowym
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	ang. <i>tumor necrosis factor alfa</i> ; Czynnik martwicy nowotworu alfa
<b>TNM</b>	ang. <i>tumor, noduli, metastases</i> ; Klasyfikacja służąca ocenie zaawansowania klinicznego nowotworu
<b>TP53</b>	Gen supresorowy kodujący białko p53
<b>TURBT</b>	ang. <i>transurethral resection of the bladder tumor</i> ; Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego
<b>UICC</b>	ang. <i>International Union Against Cancer</i> ; franc. <i>Union internationale contre le cancer</i> ; Międzynarodowa Unia na Rzecz Walki z Rakiem
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## **ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU**

<b>Pojęcie</b>	<b>Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]</b>
<b>Porównanie</b>	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.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	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.
<b>Technologia opcjonalna</b>	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.

## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do 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* [4].

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą 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 wielogniskowy i (lub) nawracający oraz Ta G3], raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), raka *in situ*,

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą 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,

**(C) komparatory** (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które stanowią:

- zastosowanie innych szczepów BCG,
- brak leczenia (tylko obserwacja pacjentów),

- zastosowanie immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego (przez okres 6 tygodni),

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (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).

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Rak pęcherza moczowego jest jednym z najczęstszych nowotworów występujących u osób w wieku starszym, zwłaszcza pomiędzy 60. a 80. rokiem życia. 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 [5], [6]. Uwzględniając stopień klinicznego zaawansowania guza rozróżnia się raka nienaciekającego błony mięśniowej - raka nieinwazyjnego oraz raka inwazyjnego naciekającego błonę mięśniową pęcherza, przy czym pierwszy z nich stanowi nie mniej niż 75% wszystkich nowo rozpoznanych TCC pęcherza [13]. U pozostałych 15-25% chorych stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych [11]. Zgodnie z klasyfikacją TNM (ang. *tumor, noduli, metastases*), pozwalającą ocenić głębokość naciekania, rak nieinwazyjny jest ograniczony do błony śluzowej (Ta lub rak *in situ*) lub podśluzowej (T1). Oprócz oceny stadium zaawansowania guza z wykorzystaniem klasyfikacji TNM przeprowadzana

jest również ocena stopnia zróżnicowania histologicznego – złośliwości guza (ang. *grade*; G) [10], [11], [17].

Do najczęstszych objawów raka pęcherza moczowego zaliczyć należy krwiomocz. Najczęściej jest bezobjawowy lub towarzyszą mu niewielkie dolegliwości bólowe. Inne, rzadziej występujące objawy choroby obejmują: częste oddawanie moczu, ból, pieczenie podczas oddawania moczu, tzw. parcia naglące, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza moczowego, zatrzymanie moczu [19].

W naszym kraju rak pęcherza moczowego jest trzecim pod względem częstości rozpoznawania nowotworem złośliwym u mężczyzn i czternastym u kobiet, w Polsce dotyka rocznie ponad 6000 osób [30]. W Polsce niestety około 50% chorych z rakiem pęcherza moczowego umiera [55].

Uwzględniając dane pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów (liczba pacjentów z rakiem pęcherza moczowego równa 6 704 w roku 2014), odsetek osób z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (NMIBC), odsetek pacjentów z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka wśród pacjentów z NMIBC oraz określony na podstawie opinii ekspertów odsetek osób z wysokim ryzykiem w tej grupie, obliczono liczbę pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii BCG po raz pierwszy, która wyniosła od 1 306 do 1 968 osób (przy założeniu liczby pacjentów z rakiem pęcherza moczowego jak w 2014 r.).

Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego (ang. *transurethral resection of the bladder tumor*; TURBT) jest standardową metodą zarówno diagnostyki, jak i leczenia raka pęcherza moczowego. Polega na wycięciu kolejno egzofitycznej części guza oraz tkanek z dna i obrzeża resekcji, które następnie poddawane są badaniu histopatologicznemu [10], [12], [17], [18]. Informacje uzyskane z materiału pobranego w wyniku TURBT są niezwykle istotne w odniesieniu do prognozowania ryzyka wznowy i progresji nowotworu [10], [11].

W oparciu o znane czynniki prognostyczne Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka – ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) opracowała system kalkulacji pozwalający ocenić

ryzyko wznowy choroby (nawrotu) oraz progresji u chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego. Stanowi on podstawę przydziału pacjentów do grup niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka, determinującego wybór metody leczenia w analizowanym wskazaniu [17].

Analizowana interwencja wnioskowana - żywe cząstki BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), szczep RIVM, stosowana jest 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* [4]. Immunoterapia BCG polega na sekwencyjnym stosowaniu dopęcherzowych wlewk szczepionki BCG (atenuowane prątki gruźlicy), które pobudzają układ immunologiczny i wykazują aktywność przeciwnowotworową [4].

Wyniki meta-analiz potwierdziły, że w zapobieganiu nawrotom guzów nienaciekających, stosowanie BCG po TURBT jest skuteczniejsze niż samo wycięcie zmian nowotworowych lub wycięcie z chemioterapią [41]-[44]. Dopęcherzowe podanie BCG po zabiegu TURBT stosowane jako leczenie uzupełniające nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego istotnie statystycznie redukowało zarówno ryzyko nawrotu [50] jak i progresji w porównaniu z samą elektroresekcją przezcewkową guza (TURBT). W trzech randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących terapii guzów o pośrednim i wysokim stopniu ryzyka, BCG porównano z połączeniem epirubicyny i interferonu [45], mitomycyny [46] albo z samą epirubicyną [47]. Wszystkie te badania potwierdziły wyższość BCG nad komparatorem w zapobieganiu nawrotom guzów. Wykazano, że osiągnięty efekt był długotrwały [46], [47]. Istotna statystycznie redukcja ryzyka progresji jest obserwowana tylko w przypadku zastosowania zarówno leczenia indukcyjnego (cotygodniowe podania przez 6 tygodni) jak i następującego leczenia podtrzymującego, które obejmuje rzadsze podania BCG w okresie kolejnych miesięcy lub lat [51]. Optymalny schemat terapii podtrzymującej nie został jak dotąd ostatecznie ustalony, zalecane jest jednak stosowanie co najmniej jednorocznego okresu podtrzymującej terapii BCG. Wytyczne *European*



Association of Urology (EAU) z roku 2016 rekomendują następujące schematy podań BCG: terapia roczna - 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6. i 12. miesiącu lub terapia 3-letnia obejmująca 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu [17].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej opracowanymi przez EAU w 2016 roku, w przypadku rozpoznania nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, po wykonaniu doszczętej resekcji zmian nowotworowych (TURBT) i ustaleniu grupy ryzyka choroby: z guzami pośredniego ryzyka powinni być leczeni roczną, pełnodawkową immunoterapią BCG lub chemioterapią przez maksymalny okres 1. roku, natomiast pacjenci z guzami wysokiego ryzyka pełnodawkową dopęcherzową immunoterapią BCG przez okres 1–3 lat [17]. Stosowanie BCG jest również rekomendowane w terapii raka pęcherza *in situ* [11], [24]. Powyższe zalecenia są również rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Urologiczne [18].

Uwzględniając rekomendacje polskich i światowych ekspertów klinicznych, jak również praktykę kliniczną w Polsce, za odpowiednie komparatory dla BCG - szczep RIVM, stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego w ramach schematu leczenia indukcyjnego z następującym leczeniem podtrzymującym uznano:

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

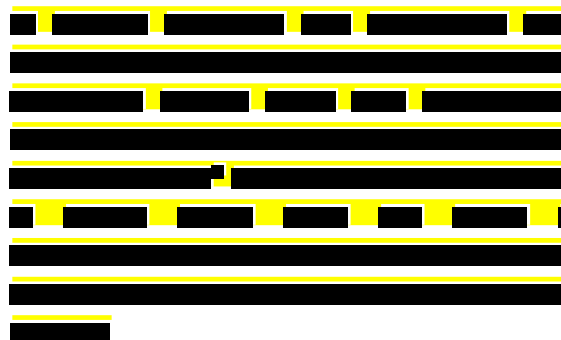
Nie odnaleziono żadnych stanowisk/rekomendacji AOTMiT dotyczących stosowania BCG - szczep RIVM (produkt leczniczy BCG-medac®) w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, jak również stosowania innych szczepów BCG w analizowanym wskazaniu [3]. Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje HTA, wydane przez francuskie HAS, dotyczące immunoterapii BCG w analizowanym wskazaniu. Komitet zaleca umieszczenie BCG-RIVM (produkt leczniczy BCG-medac®) oraz BCG-Connaught (produkt leczniczy Immucyst 81 mg®) na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w terapii 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* [66], [79], [80]. Pozostałe agencje (brytyjskie NICE, szkockie SMC, walijskie AWMSG, niemieckie IQWiG oraz szwedzkie SBU) nie wydały rekomendacji dotyczących stosowania BCG-RIVM lub innego szczepu BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż leczenie uzupełniające BCG w analizowanej populacji stanowi powszechnie akceptowany i zalecany standard terapeutyczny [11], [17], [18], [22], [24], [27], [23], [28].

#### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Aktualnie podanie szczepionek BCG pacjentom z analizowanej populacji finansowane jest ze środków publicznych w ramach świadczenia Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej – grupa zabiegowa Z107 „Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG” (kod produktu 5.31.00.0000107) [86], [87].

Firma medac GmbH Sp. z o. o. wnioskuję o objęcie refundacją produktu BCG-medac® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego nabywanie wnioskowanej technologii przez świadczeniobiorcę w aptece. Założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [88] założono, że wnioskowana technologia, stosowana w leczeniu nowotworu złośliwego, będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do 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* [4].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM - produkt leczniczy BCG-medac®] z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących żywych cząstek BCG (Bacillus Calmette-Guérin) - szczep RIVM oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] stosowanego w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] , produkt leczniczy BCG-medac®; proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego, stanowią pacjenci z rakiem *in situ* oraz poddani leczeniu profilaktycznemu 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* [4].

### 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

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. 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 [5], [6]. Inne niż rak urotelialny nowotwory pęcherza moczowego występują znacznie rzadziej i mają mniejsze znaczenie kliniczne. Należą do nich guzy wywodzące się nie z nabłonka, lecz z mezenchymy, wśród których występować mogą nowotwory łagodne (np. mięśniak gładkokomórkowy - ang. *leiomyoma*) i złośliwe (np. mięsak - ang. *sarcoma*) [7]. Wśród nowotworów o pochodzeniu innym niż rak z nabłonka przejściowego wyróżnia się również gruczolakoraka, raka niezróżnicowanego i raka płaskonabłonkowego [8], [9], [10].

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 nowo rozpoznanych TCC pęcherza [13]. Nienaciekające raki pęcherza stanowią wyraźną większość z powodu występującego w licznych przypadkach niskiego stopnia progresji oraz długiej przeżywalności. Natomiast pacjenci z naciekającym rakiem pęcherza znajdują się w grupie najwyższego ryzyka śmiertelności powodowanej chorobami nowotworowymi [17].

Według międzynarodowej statystycznej klasyfikacji chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*) rak pęcherza moczowego oznaczany jest kodem C67 [72].

## 2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA

Przyczyny rozwoju raka pęcherza moczowego nie są jednoznacznie określone. Odpowiadają za nie głównie mutacje genetyczne powstałe w trakcie życia osobniczego i będące wynikiem narażenia na czynniki onkogenne. Spośród genów zaangażowanych w rozwój niektórych nowotworów pęcherza wymienić należy geny będące supresorami nowotworowymi: *TP53* i *RB1* oraz protoonkogeny *FGFR* i *RAS* [11], [62].

Do czynników ryzyka powstawania raka pęcherza moczowego należą:

- palenie tytoniu (około 3-krotny wzrost ryzyka względem osób niepalących),
- narażenie na kontakt z aminami aromatycznymi (np. benzydyna,  $\beta$ -naftyłamina), stosowanymi w przemyśle tekstylnym do barwienia tkanin,
- stosowanie fenacetyny i jej pochodnych oraz bisakodylu,
- stosowanie niektórych leków lub suplementów ziołowych (pioglitazon stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2. przez ponad rok czasu oraz suplementy diety zawierające kwas arystolochowy),
- arsenik w wodzie pitnej, spożywanie wody na obszarach rolniczych, na których używa się dużej ilości pestycydów,
- niewielka ilość wypijanych płynów na dobę (zwłaszcza wody),
- przewlekłe podrażnienia i infekcje pęcherza (np. wycięty pęcherz moczowy, uchyłki pęcherza),
- rak pęcherza lub dróg moczowych w historii choroby,
- zachowanie drożności moczownika,
- bilharcjoza,
- uwarunkowanie genetyczne lub rak pęcherza moczowego w wywiadzie rodzinnym,
- wcześniejsza chemioterapia cyklofosfamidem przez dłuższy czas lub radioterapia podbrzusza [10], [11], [62].

Rak pęcherza występuje głównie u starszych osób; u pacjentów z tym typem raka średnio 9 na 10 chorych jest w wieku powyżej 55 lat, a średni wiek w momencie diagnozy wynosi 73 lata. Mężczyźni chorują 3-4 razy częściej niż kobiety, natomiast osoby rasy białej około 2 razy częściej niż Afroamerykanie czy Amerykanie pochodzenia hiszpańskiego [62].

Istnieją również pewne dziedziczne uwarunkowania genetyczne predysponujące pacjentów do zwiększonego ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego. Należą do nich:

- mutacje genu *RB1* (kodującego białko retinoblastoma), będące przyczyną siatkówczaka,

- mutacje genu PTEN (ang. *phosphatase and tensin homolog*) prowadzące do wystąpienia choroby Cowdena,
- mutacje będące przyczyną zespołu Lyncha [62].

## 2.3. OBRAZ KLINICZNY, KLASYFIKACJA I ROKOWANIE

### 2.3.1. TYPY HISTOLOGICZNE RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Najczęstszym typem histologicznym raka pęcherza moczowego jest rak wywodzący się z nabłonka przejściowego (stwierdzany u ponad 90% chorych). Rzadziej występują rak płaskonabłonkowy i rak gruczolowy ale spotyka się również nowotwory mieszane jak na przykład rak przejściowonabłonkowy z przekształceniem płaskonabłonkowym [11].

**Tabela 1. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego z uwzględnieniem częstości ich występowania [11].**

Histologiczne typy nowotworów pęcherza moczowego
Rak z nabłonka przejściowego (>90%)
Rak płaskonabłonkowy (1-7% w Europie i Stanach Zjednoczonych, 75% w Egipcie)
Rak gruczolowy (0,07-1,2%)
Rak niezróżnicowany (1%)
Rak mięsakowaty ( <i>carcinosarcoma</i> ); (1%)
Rak drobnokomórkowy (1%)
Chłoniaki (<1%)

### 2.3.2. KLASYFIKACJA STOPNIA ZRÓŻNICOWANIA HISTOLOGICZNEGO RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Najnowsze kryteria oceny stopnia zróżnicowania histologicznego - złośliwości (G; ang. *grade*) nowotworów urotelialnych zostały zaproponowane przez Światową Organizację Zdrowia WHO (ang. *World Health Organization*) we współpracy z ISUP (*International Society of Urological Pathology*) i zostały opublikowane przez WHO w roku 2004. Poniżej przedstawiono klasyfikację nabłonkowych guzów pęcherza moczowego opracowaną przez WHO/ISUP w 2004 roku, pozwalającą ocenić stopień złośliwości histologicznej nieinwazyjnych nowotworów brodawkowatych.

**Tabela 2. Klasyfikacja nieinwazyjnych nabłonkowych guzów pęcherza moczowego według WHO/ISUP 2004 [11].**

Nieinwazyjne nabłonkowe guzy pęcherza moczowego
<b>Prawidłowy nabłonek urotelialny</b> W prawidłowym nabłonku urotelialnym mogą się znajdować zmiany wcześniej zdefiniowane jako dysplazja umiarkowanego stopnia
<b>Hiperplazja nabłonka urotelialnego</b>

Nieinwazyjne nabłonkowe guzy pęcherza moczowego	
	-powierzchniowa (płaska) -brodawczakowata
<b>Płaskie zmiany z atypią nabłonka</b>	
	-atypia wtórna, pozapalna -dysplazja
	- <i>carcinoma in situ</i> (w obrębie tej kategorii mogą się znajdować zmiany wcześniej definiowane jako znacznie nasiloną dysplazja)
<b>Nowotwory brodawczakowate</b>	
	-brodawczak -brodawczak odwrócony (ang. <i>inverted papilloma</i> )
	-brodawczakowaty nowotwór przejściowonabłonkowy z niskim potencjałem złośliwości (ang. <i>papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i> ; PUNLMP)
	-rak brodawczakowaty wywodzący się z nabłonka przejściowego o niskim stopniu złośliwości
	-rak brodawczakowaty wywodzący się z nabłonka przejściowego o wysokim stopniu złośliwości

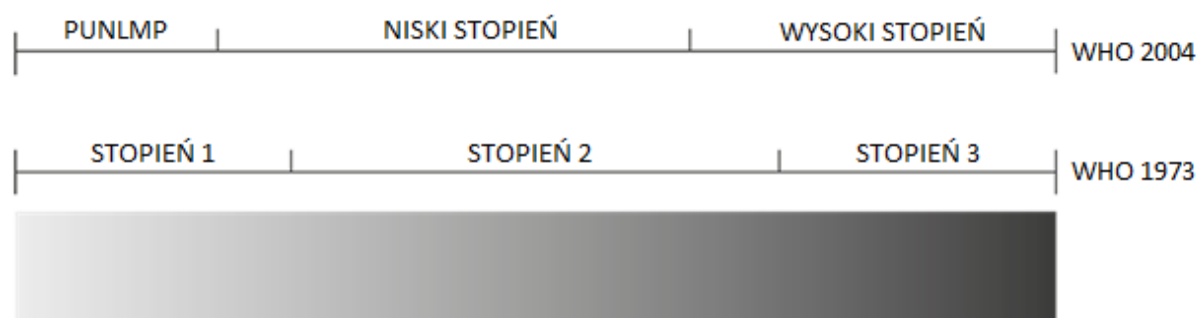
Kryteria oceny stopnia złośliwości histologicznej opublikowane w 2004 roku stanowią modyfikację klasyfikacji opracowanej przez WHO w 1973 roku, w której wyróżniono: raka dobrze zróżnicowanego (stopień 1. – ang. *grade 1*; G1), średnio zróżnicowanego (stopień 2. – ang. *grade 2*; G2) i słabo zróżnicowanego (stopień 3. – ang. *grade 3*; G3). Rekomendowane jest używanie obu klasyfikacji z roku 1973 i 2004 jednocześnie, należy jednak podkreślić, że obydwa systemy klasyfikacji WHO nie pokrywają się w całej rozciągłości [10], [11], [17]. Różnice w ocenie stopnia złośliwości pomiędzy wersją z 1973 i 2004 roku przedstawione zostały poniżej.

**Tabela 3. Klasyfikacja stopnia złośliwości histologicznej opracowana przez WHO w 1973 i 2004 roku [17].**

Klasyfikacja WHO z 1973 roku	
Brodawczak urotelialny	stopień 1 (G1) dobrze zróżnicowany
	stopień 2 (G2) średnio zróżnicowany
	stopień 3 (G3) słabo zróżnicowany
Klasyfikacja WHO z 2004 roku (zmiany brodawczakowate)	
Brodawczak urotelialny	brodawczakowaty nowotwór urotelialny z niskim potencjałem złośliwości (ang. <i>papillary urothelial neoplasm of low malignant potential</i> ; PUNLMP)
	rak brodawczakowaty urotelialny o niskim stopniu złośliwości
	rak brodawczakowaty urotelialny o wysokim stopniu złośliwości

G – stopień złośliwości guza.

Zgodnie z klasyfikacją z 2004 roku, raki definiowane w 1973 roku jako stopnia 1. obecnie klasyfikowane są jak PUNLMP i częściowo jako rak brodawczakowaty urotelialny o niskim stopniu złośliwości, podczas gdy rak stopnia 2. (według klasyfikacji z 1973 roku) jako rak brodawczakowaty urotelialny o niskim lub wysokim stopniu złośliwości. Wszystkie raki stopnia 3. (według klasyfikacji z 1973 roku) są obecnie zaliczane do raków brodawczakowatych o wysokim stopniu złośliwości. Urotelialny rak *in situ* zgodnie z klasyfikacją z 2004 roku jest zawsze rakiem o wysokim stopniu złośliwości [17].



Rycina 1. Porównanie klasyfikacji stopnia złośliwości histologicznej guzów pęcherza moczowego opracowanej przez WHO w 1973 i 2004 roku [17].

### 2.3.3. KLASYFIKACJA STOPNIA ZAAWANSOWANIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Zaawansowanie raka pęcherza moczowego oceniane jest z wykorzystaniem klasyfikacji TNM (ang. *tumor, noduli, metastases*). Klasyfikacja TNM służy do określenia zaawansowania klinicznego nowotworu. Obecnie stosuje się klasyfikację TNM z roku 2002 opracowaną przez Międzynarodową Unię na Rzecz Walki z Rakiem (ang. *International Union Against Cancer*, franc. *Union internationale contre le cancer, UICC*). Klasyfikację zmodyfikowano w roku 2009, nie wprowadzając jednak istotnych zmian dotyczących nowotworów pęcherza moczowego. Dokładna ocena cechy T pozwala poznać głębokość naciekania raka i tym samym zakwalifikować nowotwór do jednej z dwóch głównych grup:

- raka nienaciekającego błony mięśniowej pęcherza moczowego – raka nieinwazyjnego,
- raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza moczowego - inwazyjnego [10].

Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (T) guza pęcherza moczowego (TNM – WHO, 2009 r.) [11], [17].

T	Guz pierwotny
<b>TX</b>	Nie można ocenić guza pierwotnego
<b>T0</b>	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
<b>Ta</b>	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
<b>Tis</b>	Rak <i>in situ</i> (rak śródnabłonkowy „płaski”)
<b>T1</b>	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem
<b>T2</b>	Guz nacieka tkankę mięśniową ściany pęcherza T2a – powierzchownie (do 1/2 wewnętrznej ściany mięśniowej pęcherza) T2b – głęboko (powyżej 1/2 wewnętrznej ściany mięśniowej pęcherza)
<b>T3</b>	Guz nacieka tkanki okołopęcherzowe T3a – mikroskopowo T3b – makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
<b>T4</b>	Guz nacieka co najmniej jedną z wyszczególnionych okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę, ścianę miednicy, powłoki brzuszne T4a – guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę lub pochwę T4b – guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzuszne
N	Regionalne węzły chłonne
<b>NX</b>	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
<b>N0</b>	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
<b>N1</b>	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym w miednicy mniejszej (podbrzusznym, zasłonowym,

	biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)		
<b>N2</b>	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (podbrzusznym, zasłonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)		
<b>N3</b>	Przerzut w węźle chłonnym biodrowym wspólnym		
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe</b>		
<b>MX</b>	Nie można ocenić przerzutów odległych		
<b>M0</b>	Nie stwierdza się przerzutów odległych		
<b>M1</b>	Stwierdza się obecność przerzutów odległych		
<b>Stopień zaawansowania</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0a</b>	Ta	N0	M0
<b>0is</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2a–b	N0	M0
<b>III</b>	T3a–b	N0	M0
	T4a		
<b>IV</b>	T4b	N0	M0
	każde T	N1–3	M0
	każde T	każde N	M1

U około 75–85% chorych rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchowny (nieinwazyjny) i jest ograniczony do błony śluzowej (Ta–Tis) lub podśluzowej (T1). U pozostałych 15–25% chorych stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2–T4, N+) [11].

Rak *in situ* jest zmianą płaską o wysokim stopniu złośliwości histologicznej i klasyfikowany jest jako nieinwazyjny urotelialny rak pęcherza moczowego. Bywa nie rozpoznany podczas badania cytoskopowego lub traktowany jako zmiana zapalna jeśli nie jest poddany badaniu histopatologicznemu. Rak *in situ* jest często wielogniskowy i może pojawiać się nie tylko w pęcherzu moczowym ale również w obrębie górnych dróg moczowych oraz przewodów wyprowadzających stercza i cewki moczowej [17]. Klasyfikacja kliniczna raka *in situ* obejmuje:

- raka pierwotnego (izolowany rak *in situ* bez obecnych lub występujących w historii choroby guzów brodawkowatych oraz brak wcześniejszego raka *in situ*),
- raka wtórnego (rak *in situ* rozpoznany u pacjentów z wcześniejszym nowotworem który nie był rakiem *in situ*),
- raka współistniejącego (rak *in situ* występujący równocześnie z jakimkolwiek innym urotelialnym rakiem pęcherza moczowego) [73].

#### 2.3.4. CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE I ROKOWANIE W RAKU PĘCHERZA MOCZOWEGO

Dla oceny u poszczególnych pacjentów wystąpienia krótko i długoterminowego ryzyka pojawienia się wznowy choroby (nawrotu) oraz ryzyka progresji, Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka – ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) oraz jej grupa ang.



*Genito-Urinary Cancer Group* (GUCG) opracowały system punktacji i tabele ryzyka. Zostały one opracowane na podstawie indywidualnych danych zebranych od 2 596 pacjentów z rakiem pęcherza moczowego w stadium Ta i T1 uczestniczących w 7 próbach klinicznych prowadzonych przez EORTC (nie uwzględniono chorych u których występował tylko rak *in situ*) [38].

System punktacji oparty jest na 6 najbardziej istotnych klinicznych i patologicznych czynnikach wymienionych w tabeli poniżej. Kolejna tabela prezentuje prawdopodobieństwo 1-rocznego i 5-letniego nawrotu/progresji w zależności od punktacji.

**Tabela 5. Podstawy systemu kalkulacyjnego (ang. *EORTC bladder calculator*) stosowanego do szacowania ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym błony mięśniowej rakiem pęcherza moczowego [15], [17].**

Cecha		Liczba punktów	
		Nawrót	Progresja
Liczba guzów	Pojedynczy	0	0
	2-7	3	3
	> 8	6	3
Średnica guza	< 3 cm	0	0
	> 3 cm	3	3
Pierwotny współczynnik nawrotowości	Guz pierwotny	0	0
	< 1 nawrót/rok	2	2
	> 1 nawrót/rok	4	2
Stadium T	Ta	0	0
	T1	1	4
Współistnienie CIS	Nie	0	0
	Tak	1	6
Stopień złośliwości	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
<b>Suma punktów</b>		<b>0-17</b>	<b>0-23</b>
Stopień ryzyka	<b>niski</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	<b>pośredni</b>	<b>2-4</b>	<b>2-6</b>
	<b>wysoki</b>	<b>≥5</b>	<b>&gt;7</b>

CIS – ang. *carcinoma in situ*, T – stopień zaawansowania guza, G – stopień złośliwości guza.

**Tabela 6. Prawdopodobieństwo nawrotu i progresji choroby, biorąc pod uwagę całkowitą punktację z poprzedniej tabeli [15], [17].**

Kalkulacja nawrotu (punkty)	Prawdopodobieństwo nawrotu po 1 roku % [95% CI]	Prawdopodobieństwo nawrotu po 5 latach % [95% CI]
0	15 [10; 19]	31 [24; 37]
1-4	24 [21; 26]	46 [42; 49]
5-9	38 [35; 41]	62 [58; 65]
10-17	61 [55; 67]	78 [73; 84]
Kalkulacja progresji (punkty)	Prawdopodobieństwo progresji po 1 roku	Prawdopodobieństwo progresji po 5 latach

Kalkulacja nawrotu (punkty)	Prawdopodobieństwo nawrotu po 1 roku % [95% CI]	Prawdopodobieństwo nawrotu po 5 latach % [95% CI]
	% [95% CI]	% [95% CI]
0	0,2 [0; 0,7]	0,8 [0; 1,7]
2-6	1 [0,4; 1,6]	6 [5; 8]
7-13	5 [4; 7]	17 [14; 20]
14-23	17 [10; 24]	45 [35; 55]

Hiszpańska grupa onkologów urologicznych CUETO (hiszp. *Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico*) opracowała własny model kalkulacji krótko- i długoterminowego ryzyka nawrotu i progresji, w populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego leczonych immunoterapią BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Model oparty jest na danych pochodzących od 1 062 pacjentów leczonych BCG w ramach 4 prób klinicznych prowadzonych przez CUETO i porównujących różne schematy leczenia wlewkami dopęcherzowymi BCG. Chorzy otrzymywali 12 podań w okresie 5-6 miesięcy, niedozwolone było natychmiastowe dopęcherzowe podanie po zabiegu resekcji zmian nowotworowych lub ponowny zabieg TURBT (ang. *transurethral resection of the bladder tumor* - elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego). W modelu uwzględniono 7 czynników prognostycznych: płeć, wiek, współczynnik nawrotowości, liczbę guzów, stadium T, współistniejący rak *in situ* (CIS), stopień złośliwości raka [74]. Obliczenia przeprowadzone w tym modelu wskazują, że ryzyko nawrotu jest niższe od tego obliczanego przy pomocy tabel przygotowanych przez EORTC, natomiast ryzyko progresji jest niższe jedynie w populacji pacjentów wysokiego ryzyka. Powyższe różnice pomiędzy szacowanym ryzykiem nawrotu i progresji w modelach EORTC i CUETO prawdopodobnie odzwierciedlają poprawę kliniczną, jaka uzyskiwana jest u pacjentów leczonych immunoterapią BCG [17].

U 1 812 chorych o pośrednim i wysokim ryzyku nawrotu bez współistniejącego raka *in situ*, leczonych immunoterapią BCG w ramach terapii uzupełniającej od 1. do 3 lat wykazano, że najważniejszymi czynnikami prognostycznymi pozwalającymi przewidzieć ryzyko nawrotu były: wcześniejszy współczynnik nawrotowości i liczba guzów, podczas gdy stadium zaawansowania i złośliwości najlepiej pozwalały przewidzieć progresję choroby i przeżycie specyficzne dla choroby (przeżycie do zgonu wywołanego badaną chorobą; ang. *disease specific survival*). Czynniki prognostycznymi najmocniej wpływającymi na przeżycie całkowite były wiek i stopień złośliwości guza. U chorych w stadium T1G3 wskaźniki 1 i 5-letniego przeżycia wolnego od progresji choroby były niskie i wynosiły odpowiednio 11,4% oraz 19,8% [17].

W przypadku raka *in situ*, około 54% chorych niepoddanych leczeniu rozwija chorobę w stadium inwazyjnym [17]. W tej grupie pacjentów, odpowiedź na dopęcherzową chemioterapię lub immunoterapię BCG jest ważnym czynnikiem prognostycznym dla progresji choroby i zgonu z powodu

raka pęcherza moczowego [74]. U około 10-20% pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie dopęcherzowe choroba ostatecznie osiąga stadium inwazyjne, w porównaniu do 66% pacjentów, którzy na zastosowane leczenie nie odpowiedzieli [17], [76].

Uwzględniając powyższe informacje, do istotnych klinicznie punktów końcowych świadczących o efektywności klinicznej leczenia stosowanego w analizowanym wskazaniu należeć będą: przeżycie całkowite/ryzyko zgonu i przeżycie specyficzne dla choroby oraz przeżycie wolne od nawrotu/progresji i ryzyko nawrotu/progresji choroby.

### 2.3.5. OCENA GRUPY RYZYKA

W oparciu o znane czynniki prognostyczne oraz dane z tabel EORTC, opracowano podział pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego na 3 grupy ryzyka, przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Ocena grup ryzyka opracowana przez EORTC [17].**

Ocena ryzyka	Charakterystyka
<b>Guzy niskiego ryzyka</b>	Pierwotne, pojedyncze, Ta, G1* (PUNLMP, niskiego stopnia złośliwości), <3 cm, brak raka <i>in situ</i>
<b>Guzy pośredniego ryzyka</b>	Wszystkie nowotwory niespełniające kryteriów niskiego i wysokiego ryzyka
<b>Guzy wysokiego ryzyka</b>	Którekolwiek kryterium z poniższych: <ul style="list-style-type: none"><li>• T1,</li><li>• nowotwory G3** (wysokiego stopnia złośliwości),<ul style="list-style-type: none"><li>• rak <i>in situ</i>,</li></ul></li><li>• nowotwory wielogniskowe i nawracające i duże (&gt;3 cm) Ta, G1G2 (wszystkie kryteria w tym punkcie muszą być spełnione)</li></ul>

\* zgodnie z klasyfikacją z 1973 i 2004 roku niskiego stopnia obejmują zarówno G1 jak i G2), patrz rycina 1. \*\* zgodnie z klasyfikacją z 1973 i 2004 roku wysokiego stopnia obejmują zarówno G2 jak i G3, patrz rycina 1. PUNLMP - brodawczakowaty nowotwór przejściowonabłonkowy z niskim potencjałem złośliwości (ang. *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*).

## 2.4. ROZPOZNANIE RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

### 2.4.1. OBJAWY RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Do najczęstszych objawów raka pęcherza moczowego zaliczyć należy krwimocz. U części pacjentów ilość krwi w moczu jest na tyle mała, że nie powoduje zmiany koloru moczu i jest możliwa do wykrycia jedynie w analizie moczu (tzw. krwimocz mikroskopowy). Krwimocz w większości przypadków występuje epizodycznie i może się powtórzyć nawet po kilku miesiącach od pierwszego razu. Najczęściej jest bezobjawowy lub towarzyszą mu niewielkie dolegliwości bólowe (zwłaszcza w początkowych stadiach choroby, w niskim stopniu zaawansowania). Inne, rzadziej występujące objawy choroby obejmują: częste oddawanie moczu, ból, pieczenie podczas oddawania moczu, tzw. parcia

nagła, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza moczowego, zatrzymanie moczu. Powyższe objawy nie są jednak specyficzne dla raka pęcherza moczowego i towarzyszą również innym, częściej występującym chorobom dróg moczowych, takim jak infekcja, kamica pęcherza moczowego, łagodny przerost gruczołu krokowego. U osób z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego mogą wystąpić objawy związane z miejscowym zaawansowaniem choroby (ból w podbrzuszu, trudności w oddawaniu moczu i stolca, bóle w okolicy nerek będące konsekwencją w utrudnienia odpływu moczu, bezmocz) oraz przerzutami odległymi (np. bóle kostne) [19].

### 2.4.2. DIAGNOSTYKA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO

U wszystkich chorych z podejrzeniem raka pęcherza moczowego, oprócz wywiadu medycznego wykonuje się następujące badania:

- badanie przedmiotowe,
- podstawowe badania laboratoryjne krwi,
- USG nerek i pęcherza i/lub urografię,
- cystoskopię ze szczegółowym opisem guza: rozmiaru, umiejscowienia, wyglądu (schemat/rycinę pęcherza należy dołączyć do opisu badania),
- badanie laboratoryjne moczu,
- badanie cytologiczne osadu moczu,
- TURBT połączoną z:
  - biopsją tkanek z dna elektroresekcji,
  - biopsją randomową pęcherza w przypadku dodatniego wyniku badania cytologicznego osadu moczu, guza o znacznych rozmiarach lub zmian niebrodawczakowatych,
  - biopsją sterczowego odcinka cewki moczowej w przypadku raka *in situ* pęcherza lub podejrzenia *in situ* [11].

U chorych z naciekającym rakiem pęcherza i wskazaniami do leczenia radykalnego zaleca się wykonanie:

- KT lub RTG klatki piersiowej;
- KT lub MR jamy brzusznej/miednicy z kontrastem (stan górnych dróg moczowych);
- urografii w przypadku braku dostępności KT/MR (wówczas należy wykonać dodatkowo USG wątroby);
- scyntygrafii kości, jeśli występują bóle kostne lub zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej [11].

#### Badanie podmiotowe

Najczęstszym objawem raka pęcherza moczowego jest krwimocz, zazwyczaj bezbolesny. Nie ma zależności pomiędzy nasileniem krwimoczu i wielkością guza oraz stopniem zaawansowania

nowotworu. Krwimocz może mieć postać makroskopowego masywnego krwawienia lub krwinkomoczu wykrytego na podstawie rutynowego laboratoryjnego badania moczu. Objawy o charakterze podrażnienia dolnych dróg moczowych (częstomocz, bolesne oddawanie moczu, uczucie parcia na mocz) występują rzadziej i mogą sugerować obecność raka *in situ* lub raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza moczowego [10], [11], [18].

#### Badanie przedmiotowe

Każdorazowo zaleca się badanie dwuręczne miednicy z badaniem palcem przez odbytnicę u mężczyzn i przez pochwę u kobiet. Przydatność badania przedmiotowego w rozpoznaniu raka pęcherza moczowego jest ograniczona, ponieważ u około 85% chorych w chwili rozpoznania rak występuje w postaci zmiany powierzchniowej. Badanie przedmiotowe może być pomocne jedynie u chorych na raka w stopniu inwazyjnym [10], [11], [18].

#### Badanie obrazowe

Spośród badań obrazowych wykonuje się ultrasonograficzną diagnostykę układu moczowego, która pozwala na wstępną ocenę pęcherza moczowego i nerek. Ultrasonograficzne badanie wewnątrzpęcherzowe umożliwia dokładniejszą ocenę ścian narządu, ale jest trudniej dostępne, inwazyjne i rzadziej wykonywane. Wykonywana również ultrasonografia przezodbytnicza u mężczyzn pozwala ocenić gruczoł krokowy i pęcherzyki nasienne, a u pacjentów obu płci częściowo także pęcherz moczowy, co sprawia że metoda ta bywa przydatna do określenia stopnia zaawansowania miejscowego choroby. Do innych badań obrazowych zaliczana jest urografia i tomografia komputerowa. Badania te pozwalają ocenić nie tylko pęcherz moczowy, ale również górne drogi moczowe. Tomografia komputerowa jamy brzusznej pozwala na ocenę stopnia zaawansowania choroby – naciekanie nowotworu przez pęcherz moczowy i zajęcie węzłów chłonnych [10], [12], [18].

#### Badanie cytologiczne osadu moczu

Badanie to cechuje wysoka swoistość (> 90%), ale jego czułość zależy od stopnia zaawansowania klinicznego i złośliwości histologicznej. Cytologia określana jest jako badanie o wysokiej czułości u chorych z guzem o dużej złośliwości histologicznej lub postaci *in situ*, czułość badania obniża się jednak nawet do kilkunastu procent w przypadku guzów o niskiej złośliwości histologicznej. Próbkę moczu do badania cytologicznego należy pobrać po dobrym nawodnieniu chorego, co sprzyja zwiększeniu liczby komórek nowotworowych w moczu. Badanie wykrywa komórki o nieprawidłowej morfologii, które mogą pochodzić nie tylko z pęcherza moczowego, ale także z układów kielichowo-miedniczkowych, moczowodów i cewki moczowej. W przypadku ubogokomórkowego osadu moczu, a także u chorych z zakażeniem lub kamicą układu moczowego wyniki badania są trudne do interpretacji. Ujemny wynik badania cytologicznego osadu moczu nie wyklucza możliwości obecności nowotworu o niskiej złośliwości [10], [11], [18].

### Markery molekularne w diagnostyce raka pęcherza moczowego

W ostatnich latach poszukiwane są związki chemiczne mogące spełniać funkcję markera raka pęcherza moczowego. Miałyby one usprawnić diagnostykę tego nowotworu oraz pomóc w ocenie skuteczności leczenia. Analizowane markery można podzielić na dwie grupy: oparte na wykrywaniu zmian w komórkach (UroVysion, telomeraza) oraz oparte na wykrywaniu specyficznych białek (BTA stat/TRAK, NMP22, ImmunoCyt, Surwiwina). Uwzględniając obecny stan wiedzy trudno stwierdzić czy któryś z testów jest rzeczywiście lepszy od dotychczas stosowanych metod diagnostycznych. Uważa się, że żaden pojedynczy marker nie może zastąpić cystoskopii [10]. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Urologicznego w testach z wykorzystaniem molekularnych markerów znajdujących się w moczu osiąga się zazwyczaj wyższą czułość kosztem niższej swoistości niż w cytologii moczu. Zmiany łagodne oraz immunoterapia BCG wywierają wpływ na wyniki wielu testów, a czułość i swoistość testu markera uzyskanego z moczu zależą od klinicznej oceny danego pacjenta (badania przesiewowe, pierwotne rozpoznanie guza, obserwacja) [18].

### Cystoskopia

Cystoskopia – inaczej wziernikowanie pęcherza moczowego jest podstawowym badaniem w diagnostyce raka pęcherza moczowego. Cystoskopia umożliwia ocenę morfologii nowotworu oraz liczby i umiejscowienia zmian w pęcherzu moczowym. Wymienione cechy oraz ocena złośliwości i głębokości naciekania ściany pęcherza przez nowotwór mają kluczowe znaczenie dla wyboru metody leczenia. Nowotwory pęcherza są umiejscowione najczęściej w obrębie ścian bocznych i w okolicy ujść moczowodów. Wadą cystoskopii jest inwazyjność i związana z tym uciążliwość dla chorego (konieczność wprowadzenia cystoskopu do pęcherza moczowego). Podczas badania urolog wypełnia pęcherz płynem i ogląda śluzówkę pęcherza moczowego na ekranie monitora. Opis wyniku badania powinien zawierać informacje na temat położenia guza, jego wielkości, ilości zmian oraz ich wyglądu (zmiana brodawkowata czy lita) [10], [12], [18].

### Cystoskopia fluorescencyjna i obrazowanie wąską wiązką

Oprócz standardowo stosowanej cystoskopii w świetle białym możliwe jest również wykonanie cystoskopii fluorescencyjnej (diagnostyka fotodynamiczna – ang. *photodynamic diagnostic* - PDD). Po wprowadzeniu fotouczulacza do pęcherza moczowego na dwie godziny przed cystoskopią (zazwyczaj jest to kwas 5-aminolewulinowy; 5-ALA) następuje wybarwienie komórek nabłonka urotelialnego. Po około 90 minutach 5-ALA jest wydalany z komórek zdrowych, podczas gdy w komórkach nowotworowych pozostaje przez kilka godzin. Różnica stężeń fotouczulacza widoczna jest w świetle lampy ksenonowej. Zmiany mogące mieć charakter nowotworowy zabarwione są na czerwono. Zastosowanie tej techniki ułatwia pobranie wycinków, wykonanie elektroresekcji lub koagulacji zmienionych miejsc. Inną obiecującą techniką uzyskiwania obrazu endoskopowego o wysokim kontraście powierzchni błony śluzowej oraz drobnych naczyń ściany pęcherza moczowego jest

obrazowanie wąską wiązką (ang. *narrow band imaging* - NBI). W metodzie tej istotne jest ograniczenie spektrum światła oświetlającego błonę śluzową do wąskich wiązek oraz wykorzystywanie różnicy absorpcji tych fal przez hemoglobinę. W praktyce wykorzystuje się dwie wąskie wiązki o szerokości 415 i 540 nm, co pozwala na uzyskanie znacznie lepszego kontrastu obrazu [10], [12], [18].

#### Elektroresekcja przezcewkowa guza - TURBT

Elektroresekcja przezcewkowa guza pęcherza moczowego polega na wycięciu kolejno egzofitycznej części guza oraz tkanek z dna i obrzeża resekcji i jest najczęściej wykonywanym zabiegiem w analizowanej populacji. Metoda ta stanowi zarówno element diagnostyki, jak i leczenia. W przypadku małych guzów (<1 cm) powinno się usunąć zmianę w całości wraz z leżącym głębiej fragmentem błony mięśniowej. Większe guzy powinny być wycinane we fragmentach. Badaniu histologicznemu poddaje się osobno materiał uzyskany z elektroresekcji egzofitycznej części guza, osobno głębokie wycinki ściany pęcherza z miejsca po wycięciu guza oraz jego obrzeża. Obecność błony mięśniowej w materiale pooperacyjnym jest elementem o kluczowym znaczeniu, zwłaszcza w przypadku guzów T1. W sytuacji braku obecności mięśniówki pęcherza w wycinku bezwzględnie należy ponownie pobrać materiał do badania mikroskopowego. Częstość zaniżenia stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu z powodu braku błony mięśniowej w preparacie pooperacyjnym ocenia się na około 25%. W przypadku stwierdzenia guza o wysokim stopniu złośliwości i/lub w stopniu zaawansowania T1 albo podejrzenia niekompletnej elektroresekcji rekomendowane jest wykonanie powtórnego zabiegu TURBT w okresie 2-6 tygodni. Wynik badania histopatologicznego skrawków uzyskanych po elektroresekcji powinien zawierać informacje o stopniu złośliwości histologicznej oraz głębokości naciekania. Informacje te są niezwykle istotne w odniesieniu do prognozowania ryzyka wznowy i progresji nowotworu. Poza wymienionymi powyżej czynnikami prognostycznymi pod uwagę bierze się również: liczbę guzów, ich wielkość, fakt czy jest to guz pierwszorazowy czy nawrotowy oraz obecność lub brak towarzyszących zmian o charakterze raka *in situ* [10], [12], [18]. Metody oceny ryzyka nawrotu i progresji choroby determinujące wybór dalszego leczenia pacjentów opisane zostały szczegółowo w rozdziale 2.3.4.

#### Koagulacja w trybie ambulatoryjnym

U pacjentów z niewielkimi, niskiego stopnia guzami Ta (klasyfikacja według WHO z 2004 roku) guza G1 (klasyfikacja z 1973 roku) koagulacja przeprowadzona w trybie ambulatoryjnym może zmniejszyć obciążenie terapeutyczne i być opcją w leczeniu [18].

#### Biopsje ściany pęcherza i sterczowego odcinka cewki moczowej

Ponieważ rak śródnabłonkowy (*in situ*) może mieć wygląd welwetowatej, czerwonej zmiany, której nie można odróżnić od zmiany zapalnej lub może być wręcz całkowicie niewidoczny, po zlokalizowaniu

w nabłonku urotelialnym miejsc chorobowo zmienionych zaleca się wykonanie biopsji kleszczykami lub za pomocą pętli resekcyjnej. Pobranie w ten sposób materiału z normalnie wyglądającej śluzówki, tzw. biopsje randomowe, powinno być wykonane u pacjentów, u których cytologia moczu dała wynik pozytywny i przy braku widocznego guza pęcherza. Należy to zrobić równolegle do procedur diagnostycznych obejmujących górne drogi moczowe. Zaleca się wykonanie biopsji z trójkąta, szczytu pęcherza oraz z prawej, lewej, przedniej i tylnej ściany pęcherza. U pacjentów z guzem Ta, T1 nie zaleca się rutynowego wykonywania randomowych biopsji. Prawdopodobieństwo wykrycia raka *in situ*, szczególnie w przypadku guzów o niskim ryzyku, jest niezwykle niskie (<2%) [18].

#### Badanie histopatologiczne

Badanie histopatologiczne materiału pochodzącego z przezcewkowej resekcji oraz biopsji jest w raku pęcherza istotnym krokiem do rozpoznania i podejmowania decyzji leczniczych. W raporcie anatomopatologa powinny być opisane:

- miejsce pochodzenia ocenianej próbki,
- stopień złośliwości każdej zmiany chorobowej (ang. *grade*),
- głębokość nacieku guza (ang. *stage*),
- obecność raka *in situ*,
- obecność mięśnia wypieracza w badanym materiale,
- obecność zajęcia naczyń limfatycznych,
- obecność histopatologicznych odmian [18].

## **2.5. EPIDEMIOLOGIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO I OBCIĄŻENIE CHOROBA**

### **2.5.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO W POLSCE**

Najnowsze dane dotyczące epidemiologii raka pęcherza moczowego w Polsce pochodzą z danych Krajowego Rejestru Nowotworów opublikowanych w postaci raportu za rok 2013. W roku 2013 rak pęcherza moczowego był trzecim najczęściej rejestrowanym typem nowotworu złośliwego w Polsce w populacji mężczyzn (6,9%), co odpowiada standaryzowanemu współczynnikowi zachorowalności wynoszącemu  $17,2/10^5$ . Pod względem liczby zgonów w Polsce w 2013 roku, rak pęcherza moczowego plasował się na 5. miejscu w grupie mężczyzn (5,1%), obliczony na tej podstawie standaryzowany współczynnik śmiertelności wynosił  $8,1/10^5$  [30].

W grupie mężczyzn w średnim wieku (45-64 lata) rak pęcherza moczowego był na 4. miejscu wśród najczęstszych nowotworów złośliwych (6% zachorowań i 3% zgonów), natomiast w grupie mężczyzn w wieku powyżej 65 lat plasował się na 5. miejscu z częstością zachorowań wynoszącą 8% i zgonów 6% [30].



**Tabela 8. Zachorowalność i śmiertelność spowodowana rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2013 roku [30].**

Płeć	Liczba bezwzględna	Odsetek	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany	Kolejność występowania
			na 100 000		
<b>zachorowalność</b>					
<b>Mężczyźni</b>	5390	6,89	28,9	17,2	3 miejsce
<b>Kobiety</b>	1575	2,0	7,9	3,8	14 miejsce
<b>śmiertelność</b>					
<b>Mężczyźni</b>	2686	5,15	14,41	8,10	5 miejsce
<b>Kobiety</b>	727	1,73	3,66	1,43	15 miejsce

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego oszacowane dla Europy w roku 2012 i porównano je z danymi pochodzącymi z polskiego Krajowego Rejestru Nowotworów z roku 2013.

**Tabela 9. Rak pęcherza moczowego w Europie i w Polsce według danych z 2012/2013 roku z uwzględnieniem płci [30], [32].**

Region	Referencja	Rak pęcherza moczowego / płeć			
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
		Szacunkowy, standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowalności		Szacunkowy, standaryzowany wiekowo współczynnik śmiertelności	
<b>Europa</b>	[32]	17,7	3,5	5,2	1,1
<b>Europa środkowa i wschodnia</b>		15,1	2,7	6,1	0,9
<b>Europa Północna</b>		12,4	3,6	4,4	1,5
<b>Europa Południowa</b>		21,8	3,8	6,0	1,0
<b>Zachodnia Europa</b>		19,7	4,3	4,0	1,1
<b>Polska</b>	[30]	<b>17,2</b>	<b>3,8</b>	<b>8,10</b>	<b>1,43</b>

Powyższe dane wskazują na zbliżone ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego w Polsce w porównaniu z ryzykiem raportowanym dla całej Europy i niższe ryzyko w porównaniu do Europy Zachodniej. Jednocześnie, w Polsce ryzyko zgonu z powodu raka pęcherza moczowego jest wyższe niż średnie ryzyko dla rejonu całej Europy, i ponad dwukrotnie wyższe w populacji mężczyzn w porównaniu do Europy Zachodniej. Oznacza to wysoką śmiertelność z powodu raka pęcherza moczowego w Polsce na tle wyników europejskich, wskazującą na konieczność poprawy w zakresie skuteczności leczenia analizowanego schorzenia [30], [32]. Istotną przyczyną wysokiego wskaźnika śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego w Polsce na tle Europy może stanowić niewielki udział w terapii metod leczenia uzupełniającego w raku nieinwazyjnym, jak również brak ścisłej współpracy pomiędzy urologami a onkologami w tych obszarach, gdzie jest to wskazane [34].

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [84]. Przedstawiono dane dotyczące liczby wszystkich pacjentów z nowotworem złośliwym pęcherza moczowego oraz liczby pacjentów z ww. rozpoznaniem,

u których wykonano zabieg w ramach grupy L26 (Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym).

**Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego wg danych NFZ [84].**

Rok	2012	2013	2014	2015 (I-II)
<b>Liczba pacjentów <math>\geq</math> 18 r.ż. z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10: C67</b>	46 545	48 211	49 620	20 468
<b>Liczba pacjentów <math>\geq</math> 18 r.ż. z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10: C67 w grupie L26 Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym.</b>	10 133	12 452	14 107	3 423

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w powyższej tabeli, liczba pacjentów dorosłych z nowotworem złośliwym pęcherza moczowego leczona w ramach grupy Średnie zabiegi endoskopowe na pęcherzu moczowym, wyniosła od 10 133 w 2012 r. do 14 107 w 2014 r. oraz 3 423 w pierwszych dwóch miesiącach 2015 r.

Większość zachorowań na nowotwory złośliwe pęcherza moczowego występuje po 50. roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym ponad 60% zachorowań u obu płci przypada na populację osób starszych (po 65. roku życia). Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory pęcherza moczowego w latach 2003-2005 w Polsce, 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 78,9% u mężczyzn i 79,2% u kobiet [56].

U około 75% pacjentów z rakiem pęcherza moczowego choroba jest ograniczona do błony śluzowej (stadium Ta, CIS) lub podśluzowej (stadium T1), co oznacza, że rak nie nacieka błony mięśniowej [17], [35].

Dane dotyczące stopnia zaawansowania raka pęcherza moczowego w momencie rozpoznania w Polsce nie są znane — można jedynie przypuszczać, że radykalnemu leczeniu chirurgicznemu poddawanych jest około 16% chorych [11]. Badanie mające na celu retrospektywną analizę 576 chorych poddanych leczeniu z powodu pierwotnego raka pęcherza moczowego w polskich ośrodkach klinicznych wykazało, że nieinwazyjny rak (stadium  $\leq$ T1) został rozpoznany u 77%, podczas gdy u 23% guz naciekał błonę mięśniową (stadium  $\geq$ T2). Pierwotny rak pęcherza moczowego miał charakter raka przejściowonabłonkowego (TCC) u 98,6% chorych, natomiast raka płaskonabłonkowego lub gruczolowego rozpoznano u 1,4% chorych. Powyższe wyniki porównywalne są z danymi pochodzącymi z innych opracowań światowych [15]. W populacji pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego odpowiednio: 21,5%, 65% i 13,5% chorych charakteryzowało się niskim (pTaG1 i pTaG2), pośrednim (pT1G1 i pT1G2) i wysokim (pT1G3 oraz wszystkie przypadki raka *in situ*) ryzykiem nawrotu. Wyłącznie raka śródnałonkowego (*in situ*) rozpoznano tylko u 0,9% chorych, a współistnienie raka *in situ* z guzem egzofitycznym u (2%) chorych [15]. Autorzy badania podkreślają

jednak wyniki innych opracowań, w których dominującym stopniem zaawansowania nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego jest stadium pTa stanowiąc około 70% ogółu rozpoznań, podczas gdy 20% stanowi rak w stopniu zaawansowania T1, a 10% rak *in situ* [16].

Wyniki opublikowanego niedawno wieloośrodkowego badania przeprowadzonego w latach 2012-2013 na grupie 1360 pacjentów z pierwotnym urotelialnym rakiem pęcherza moczowego w Polsce wskazują, że wszyscy chorzy poddani zostali zabiegowi TURBT. Odsetek pacjentów, u których zdiagnozowano raka w stadium zaawansowania Ta, T1 i raka inwazyjnego wynosił odpowiednio: 39,2%, 37,9% i 21,8% pacjentów [70]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące stadium choroby w momencie rozpoznania raka pęcherza moczowego u tych pacjentów.

**Tabela 11. Charakterystyka onkologiczna 1360 pacjentów z polskich ośrodków klinicznych z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego [70].**

Stadium T	Pacjenci; n lub %									
	Ogółem; N	Ogółem; %	G1; n	G2; n	G3; n	WHO 1973*; %	PUNLMP; n	LG; n	HG; n	2004 WHO/ISUP; %
<b>Ta</b>	533	39,2%	208	186	6	75%	50	267	24	64,0%
<b>T1</b>	516	37,9%	89	246	60	76,6%	13	191	143	67,2%
<b>T≥2</b>	296	21,8%	2	76	155	78,7%	-	15	168	61,8%
<b>tylko rak <i>in situ</i></b>	2	0,1%	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
<b>pierwotny rak niemożliwy do oceny</b>	13	1,0%	1	2	9	76,9%	-	1	4	38,5%
<b>ogółem</b>	1360	100%	300	510	230	76,5%	63	474	339	64,4%

\*ocena stopnia złośliwości histologicznej guza. PUNLMP - brodawczakowaty nowotwór przejściowonabłonkowy z niskim potencjałem złośliwości (ang. *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*). G-stopień złośliwości guza, LG - ang. *low grade* (niski stopień), HG - ang. *high grade* (wysoki stopień). nd - nie dotyczy.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji [15] odsetek osób z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (NMIBC) wynosi 77,1%. Inne źródło danych wskazuje na zbliżoną wartość równą 78% [70], określoną na podstawie danych z 10 ośrodków w Polsce lub 76,7% [89] (dane z jednego ośrodka). Uwzględniając liczbę pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, określoną na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [19], równą 6 704 w roku 2014 obliczono, że liczba pacjentów z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego wynosi od 5 142 do 5 229.

Ustalono, że odsetek pacjentów z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka wśród pacjentów z NMIBC mieści się w zakresie od 52,9% [70] do 78,4% [15], co daje liczbę pacjentów z NMIBC z grupy pośredniego lub wysokiego ryzyka równą od 2 720 do 4 100.

Powyższa wartość odpowiada liczbie pacjentów kwalifikujących

się do immunoterapii BCG po raz pierwszy, przy założeniu liczby pacjentów z rakiem pęcherza moczowego jak w 2014 r.

### **2.5.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO NA ŚWIECIE**

Według ang. *National Cancer Institute* rak pęcherza moczowego jest na szóstym miejscu wśród najczęściej występujących rodzajów raka w Stanach Zjednoczonych (po raku płuc, prostaty, piersi, jelita grubego i chłoniaku). Jest to trzeci najczęściej występujący rak u mężczyzn i jednocześnie jedenasty wśród kobiet. Spośród około 70 000 nowych przypadków rocznie, około 53 000 rozpoznawane jest u mężczyzn a około 18 000 u kobiet. W odniesieniu do około 15 000 zgonów rocznie z powodu tej choroby, ponad 10 000 dotyczy mężczyzn i mniej niż 5 000 kobiet [25]. Oszacowana liczba nowych zachorowań i zgonów z powodu raka pęcherza moczowego w Stanach Zjednoczonych w roku 2016 wynosi odpowiednio 76 960 i 16 390 przypadków [25]. Mediana wieku w momencie diagnozy raka pęcherza moczowego w Stanach Zjednoczonych wynosi 73 lata [36].

W tabeli poniżej przedstawiono ogólnoswiatowe dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu raka pęcherza moczowego pochodzące z roku 2102 i obejmujące swoim zasięgiem 184 kraje/terytoria, których populacja wynosi ponad 200 000 mieszkańców [32].

**Tabela 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C67 (rak pęcherza moczowego) na świecie według danych z 2012 roku [32].**

Rak pęcherza moczowego	Kobiety i mężczyźni ogółem				Mężczyźni				Kobiety			
	Przypadki*	%	ASR	skumulowane ryzyko (0-74 lat)**	Przypadki*	%	ASR	skumulowane ryzyko (0-74 lat)**	Przypadki*	%	ASR	skumulowane ryzyko (0-74 lat)**
<b>Szacunkowa liczba nowych przypadków</b>	429	3,1	5,3	0,6	330	4,4	9,0	1,0	99	1,5	2,2	0,2
<b>Szacunkowa liczba zgonów</b>	165	2,0	1,9	0,2	123	2,6	3,2	0,3	42	1,2	0,9	0,1

ASR – współczynnik standaryzowany wiekowo (na 100 000 osób). \* w tysiącach. \*\*skumulowane ryzyko do wieku 75 lat podane w %.

**Tabela 13. Rak pęcherza moczowego na świecie według danych z 2012 roku z uwzględnieniem płci i regionu świata [32].**

Region	Rak pęcherza moczowego/płeć							
	Mężczyźni		Kobiety		Mężczyźni		Kobiety	
	Szacunkowy, standaryzowany wiekowo współczynnik zachorowalności		Szacunkowy, standaryzowany wiekowo współczynnik śmiertelności		Szacunkowa liczba nowych przypadków (w tysiącach)		Szacunkowa liczba zgonów (w tysiącach)	
<b>Ogółem na świecie</b>	9,0	2,2	3,2	0,9	330,4	99,4	123,0	42,0
<b>Bardziej rozwinięte regiony</b>	16,9	3,7	4,5	1,1	196,1	57,8	58,9	21,0
<b>Mniej rozwinięte regiony</b>	5,3	1,5	2,6	0,7	134,3	41,6	64,1	21,0
<b>Afryka</b>	6,3	2,0	3,5	1,2	17,7	6,8	9,4	3,9
<b>Ameryki</b>	12,9	3,6	3,2	1,0	75,7	25,9	20,4	8,4
<b>Ameryka Środkowa</b>	3,4	1,8	1,2	0,6	2,3	1,4	0,9	0,5
<b>Ameryka Południowa</b>	6,9	2,1	2,7	0,9	13,4	5,3	5,4	2,3
<b>Ameryka Północna</b>	19,5	5,2	4,0	1,2	58,1	18,7	13,3	5,3
<b>Azja</b>	5,5	1,4	2,5	0,6	115,6	32,9	52,8	16,5
<b>Europa</b>	17,7	3,5	5,2	1,1	118,4	32,9	39,5	12,9
<b>Europa środkowa i wschodnia</b>	15,1	2,7	6,1	0,9	30,9	8,9	13,2	3,5
<b>Europa Północna</b>	12,4	3,6	4,4	1,5	12,7	4,6	5,2	2,4
<b>Europa Południowa</b>	21,8	3,8	6,0	1,0	34,8	8,0	11,7	3,0
<b>Zachodnia Europa</b>	19,7	4,3	4,0	1,1	40,0	11,3	9,5	4,0

W ogólnoswiatowej populacji rak pęcherza moczowego jest siódmym najczęściej diagnozowanym rakiem u mężczyzn i dziewiątym w łącznej populacji mężczyzn i kobiet. Ogólnoswiatowy, standaryzowany wiekowo wskaźnik zachorowalności na raka pęcherza moczowego (na 100 000 osób/rok) wynosi 9,0 w populacji mężczyzn i 2,2 w populacji kobiet. W Unii Europejskiej, częstość występowania (standaryzowana wiekowo) wynosi 19,1 w grupie mężczyzn i 4,0 w grupie kobiet. W Europie najwyższy, standaryzowany wiekowo wskaźnik zachorowalności odnotowano w Belgii (31 u mężczyzn i 6,2 u kobiet), a najniższy w Finlandii (18,1 u mężczyzn i 4,3 u kobiet) [17], [31], [32].

Rak pęcherza moczowego występuje stosunkowo często w bardziej rozwiniętych regionach świata, w których raportowane jest około 60% wszystkich przypadków tego typu raka, choroba dotyka częściej mężczyzn niż kobiety (w stosunku 3,5:1). Wyższe współczynniki zachorowalności na raka pęcherza moczowego wśród mężczyzn niż kobiety mają swoje podłoże w zróżnicowanej ekspozycji na czynniki środowiskowe (np. tytoń, substancje chemiczne), ale mogą być też wynikiem różnic genetycznych, anatomicznych, hormonalnych i społecznych [33]. Wskaźniki zachorowalności w populacji mężczyzn są wysokie w Południowej i Zachodniej Europie (odpowiednio 21,8 i 19,7 na 100 000 osób) oraz w Zachodniej Azji (19,0) i Północnej Afryce (15,1), gdzie występowanie raka pęcherza moczowego jest związane z przewlekłą chorobą pasożytniczą (schistosomatozą). Wskaźniki zachorowalności raportowane w populacji kobiet są dużo niższe, a najwyższą wartość osiągają w Północnej Ameryce (5,1%) i Zachodniej Europie (4,3) [32].

Standaryzowany wiekowo ogólnoswiatowy współczynnik śmiertelności (na 100 000 osób/rok) w roku 2102 wynosił 3,2 i 0,9 odpowiednio w grupie kobiet i mężczyzn. Należy podkreślić, że wskaźniki zachorowalności i śmiertelności na raka pęcherza moczowego różnią się pomiędzy krajami z powodu różnic w czynnikach ryzyka, metod rozpoznawania i diagnozy choroby i dostępu do skutecznych metod leczenia. Dodatkowo, różnice są częściowo spowodowane przez odmienną metodologię i jakość zbierania danych [17], [35].

Według danych amerykańskiego *National Cancer Institute*, w populacji pacjentów z rakiem pęcherza moczowego, wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 77%, natomiast w okresie 10 i 15 lat od diagnozy spada do wartości odpowiednio 70% i 65%. Rak *in situ* pęcherza moczowego jest rozpoznawany w 51% przypadków, a 5-letnie przeżycie w tej grupie pacjentów wynosi 96%. Zlokalizowana choroba (bez zajęcia węzłów chłonnych i przerzutów odległych) jest diagnozowana u 35% chorych, w tej populacji chorych 5-letni wskaźnik przeżycia wynosi ogółem 70% oraz 81% w przypadku raka nieinwazyjnego i 47% w przypadku choroby inwazyjnej (rak naciekający mięśniówkę) [36]. Około 7% chorych diagnozowanych jest w momencie choroby obejmującej zajęcie węzłów chłonnych, a 4% w stadium przerzutów odległych, w tych grupach chorych 5-letnie przeżycie wynosi odpowiednio 34,5% oraz 5,2% [37].

### **2.5.3. OBCIĄŻENIA SPOŁECZNO-EKONOMICZNE**

W naszym kraju rak pęcherza moczowego jest trzecim pod względem częstości rozpoznawania nowotworem złośliwym u mężczyzn i czternastym u kobiet, w Polsce dotyka rocznie ponad 6000 osób [30]. Każdego dnia taką diagnozę słyszy 16 Polaków. Wielu z nich o chorobie dowiaduje się gdy jest już w stadium zaawansowanym. W Polsce niestety około 50% chorych z rakiem pęcherza moczowego umiera [55].

Leczenie raka pęcherza moczowego jest przewlekłe i wyjątkowo trudne. Rak naciekający błonę mięśniową pęcherza stanowi wskazanie do radykalnego wycięcia pęcherza. Po usunięciu pęcherza moczowego tworzony jest zastępczy pęcherz jelitowy lub tzw. urostomia (wstawka jelitowa z odprowadzeniem moczu na skórę). Radykalne wycięcie pęcherza oznacza głębokie pogorszenie się jakości życia pacjenta. Związane jest z problemami takimi jak na przykład dzienne i nocne nietrzymanie moczu oraz zaburzenia potencji u mężczyzn. Część chorych z zaawansowanym nowotworem pęcherza moczowego wymaga często uzupełniającej chemioterapii lub naświetlań [55]. W przypadkach nieuleczalnego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego ocena jakości życia jest zmniejszona z powodu towarzyszących problemów z mikcją, krwawieniem, bólem oraz związanym w tym zakłóceniem życia społecznego i seksualnego [18].

Obserwacja pacjentów po leczeniu radykalnym guzów pęcherza obejmuje nadzór onkologiczny i funkcjonalny. Regularna kontrola ma na celu wczesne wykrycie wznowy procesu nowotworowego i wdrożenie odpowiedniego postępowania. Nadzór funkcjonalny stosowany jest głównie w stosunku do pacjentów, u których wykonano zabieg usunięcia pęcherza moczowego i alternatywnego odprowadzenia moczu. Kontroluje się prawidłowość opróżniania zbiornika jelitowego, stan urostomii (np. higiena skóry wokół stomii) oraz stan górnych dróg moczowych. Regularna kontrola oraz stosowanie się pacjenta do podstawowych zasad higieny alternatywnego odprowadzenia moczu minimalizuje wystąpienie takich powikłań jak ryzyko uszkodzenia nerek (niewydolność nerek), infekcji dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek) lub zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej (kwasica metaboliczna) [19].

Koszty postępowania diagnostycznego i leczenia oraz koszty obserwacji po leczeniu raka pęcherza moczowego obejmujące m. in. konieczność przeprowadzania regularnych badań cystoskopowych są większe od kosztów rozpoznania, leczenia i obserwacji chorych dotkniętych rakiem jelita grubego, rakiem piersi, rakiem stercza lub rakiem płuca [53]. Analizy przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że średni roczny koszt leczenia raka pęcherza moczowego u jednego chorego wynosi około 65 tys. dolarów, co w połączeniu ze wzrostem liczby zachorowań o ponad 80%

w latach 1991-2008 sprawia, że rak pęcherza moczowego jest coraz większym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej [54].

## **2.6. SPOSOBY LECZENIA RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO**

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 czy rak nieinwazyjny, w którym stosuje się leczenie zachowawcze [11].

### **2.6.1. LECZENIE NIEINWAZYJNEGO RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO**

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 [10], [11].

#### ***Guzy Ta-T1***

Wykonana prawidłowo, zgodnie z najwyższymi standardami przezcewkowa resekcja 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 adjuwantowego [11], [17], [18].

#### Chemioterapia dopęcherzowa

##### *Pooperacyjna chemioterapia dopęcherzowa natychmiastową, jednorazową wlewką*

Wykazano, że wczesna, jednorazowa wlewka dopęcherzowa powoduje zniszczenie komórek nowotworowych uwolnionych i krążących po TURBT, ablację (chemioresekcję) komórek raka pozostałych w miejscu wyciętego guza oraz małych, niezauważonych guzów. We wszystkich badaniach dotyczących pojedynczych wlewk, wlewkę wykonywano w ciągu 24 godzin [18].

Jednokrotna instylacja epirubicyny lub mitomycyny wykonana w czasie 6 godzin od TURBT stwarza możliwość zmniejszenia odsetka nawrotu choroby o 50% i jest zalecana u wszystkich chorych na raka nieinwazyjnego, poza tymi, u których podejrzewa się perforację ściany pęcherza moczowego, a która może nastąpić przy rozległych resekcjach oraz w sytuacjach, gdy pojawia się krwawienie wymagające płukania pęcherza [11].



### Dodatkowe wlewki chemioterapii dopęcherzowej w ramach terapii uzupełniającej

Zastosowanie dalszej dopęcherzowej terapii uzupełniającej zależy od rokowania. Pojedyncze nowotwory brodawczakowate Ta–T1 o średnicy poniżej 3 cm nie wymagają stosowania dopęcherzowego leczenia uzupełniającego; częstość nawrotów w tej grupie jest bardzo mała: poniżej 0,2/rok po pojedynczej instylacji chemioterapeutyku bezpośrednio po TURBT [11].

Dla pacjentów, u których istnieje poważne prawdopodobieństwo nawrotu i /lub progresji choroby, podanie pojedynczej, natychmiastowej wlewki chemioterapii jest niewystarczające. Jednak optymalny schemat podawania chemioterapii w ramach leczenia uzupełniającego za pomocą wlewk jest wciąż przedmiotem kontrowersji. Systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych, porównujących różne schematy chemioterapii podawanej za pomocą wlewk dopęcherzowych, nie pozwala na określenie najkorzystniejszego czasu trwania i dawkowania chemioterapii, ze względu na bardzo rozbieżne dane raportowane w badaniach. Należy jednak podkreślić, że żadne dane nie potwierdzają konieczności stosowania chemioterapii przez okres dłuższy niż rok [77]. Wyniki niektórych prac wskazują ponadto, że istnieje możliwość poprawy skuteczności chemioterapii dopęcherzowej np. poprzez zastosowanie mikrofalowej hipertermii lub wprowadzania elektromotorycznego leku, u chorych z rakiem wysokiego ryzyka. Niestety dostępne dane są ograniczone i nie pozwalają na ostateczne potwierdzenie skuteczności powyższych metod, które uznawane są na razie za metody eksperymentalne [17].

Najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami dopęcherzowymi są: mitomycyna, epirubicyna i doksorubicyna. Leki rozpuszcza się w 30–50 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodowego lub w wodzie i pozostawia w pęcherzu na okres około 2 godzin. Zalecane dawki wynoszą: dla mitomycyny — 20–40 mg, dla epirubicyny — 50–80 mg, dla doksorubicyny — 50 mg. Stosowanie każdego z wymienionych leków cytotoksycznych wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych, przede wszystkim chemicznego zapalenia pęcherza; nasilenie dolegliwości związanych z tym powikłaniem jest proporcjonalne do stężenia leku i częstości jego podawania. Większość dolegliwości odczuwanych przez chorych ustępuje z chwilą zaprzestania leczenia dopęcherzowego. Znacznego stopnia zmniejszenie pojemności pęcherza dotyczy chorych, u których doszło do ciężkiej postaci chemicznego zapalenia pęcherza. U leczonych mitomycyną mogą się pojawić uczuleniowe zmiany skórne, przede wszystkim na skórze dłoni i narządów płciowych — zachowanie odpowiedniej higieny (dokładne mycie rąk i narządów płciowych po mikcji) z reguły pozwala na uniknięcie tego powikłania [11].

### Dopęcherzowa immunoterapia Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

Dla zmniejszenia niebezpieczeństwa nawrotu guza stosuje się również immunoterapię BCG. Polega ona 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 [4].

Wyniki meta-analiz potwierdziły, że w zapobieganiu nawrotom guzów nienaciekających, stosowanie BCG po TURBT jest skuteczniejsze niż samo wycięcie zmian nowotworowych lub wycięcie z chemioterapią [41]-[44]. Dopęcherzowe podanie BCG po zabiegu TURBT stosowane jako leczenie uzupełniające nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego istotnie statystycznie redukowało zarówno ryzyko nawrotu (iloraz szans: OR=0,3; [95%CI: 0,21; 0,43]) [50] jak i progresji (OR=0,73; [95%CI: 0,6; 0,89]) [51] w porównaniu z samą elektroresekcją przezcewkową guza (TURBT). W trzech randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących terapii guzów o pośrednim i wysokim stopniu ryzyka, BCG porównano z połączeniem epirubicyny i interferonu [45], mitomycyny [46] albo z samą epirubicyną [47]. Wszystkie te badania potwierdziły wyższość BCG nad komparatorem w zapobieganiu nawrotom guzów. Wykazano, że osiągnięty efekt był długotrwały [46], [47] i został również odnotowany w osobnej analizie pacjentów z guzami o pośrednim stopniu ryzyka [47]. Istotna statystycznie redukcja ryzyka progresji jest obserwowana tylko w przypadku zastosowania zarówno leczenia indukcyjnego (cotygodniowe podania przez 6 tygodni) jak i następującego leczenia podtrzymującego, które obejmuje rzadsze podania BCG w okresie kolejnych miesięcy lub lat [51].

W badaniach stosowano wiele różnych schematów immunoterapii podtrzymującej BCG, zaczynając od 10 wlewek podanych w okresie 18 tygodni, do 27 w okresie 3 lat. Optymalny schemat terapii podtrzymującej nie został jak dotąd ostatecznie ustalony, zalecane jest jednak stosowanie co najmniej jednorocznego okresu podtrzymującej terapii BCG. Wytyczne *European Association of Urology* (EAU) z roku 2016 rekomendują następujące schematy podań BCG: terapia roczna - 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6. i 12. miesiącu lub terapia 3-letnia obejmująca 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu [17].

Opublikowane niedawno badanie RCT przeprowadzone przez EORTC wykazało, że BCG podawane w pełnej dawce przez 3 lata terapii podtrzymującej zmniejsza ryzyko nawrotu w porównaniu z okresem jednorocznym dla pacjentów o wysokim stopniu ryzyka, ale nie dla pacjentów o pośrednim stopniu ryzyka [40]. W związku z powyższym, korzyści wynikające z dwóch dodatkowych lat podtrzymywania u pacjentów wysokiego ryzyka powinny zostać zestawione w porównaniu z dodatkowymi kosztami tej terapii oraz profilem bezpieczeństwa. Dopęcherzowemu leczeniu BCG towarzyszy więcej działań/zdarzeń niepożądanych niż stosowaniu chemioterapii dopęcherzowej [48]. Jednakże działania/zdarzenia niepożądane o poważnym nasileniu pojawiają się u <5% pacjentów i dają się

skutecznie leczyć w niemal wszystkich przypadkach [49]. Wykazano, że podtrzymujące leczenie BCG nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych w porównaniu z dawkami wstępnymi indukcyjnymi [49].

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 [18].

Brak jest jednoznacznych dowodów, potwierdzających poprawę profilu bezpieczeństwa immunoterapii BCG w wyniku zmniejszenia dawki leku. Podobnie nie ma jednoznacznych dowodów przemawiających za tym, że istnieje różnica w klinicznej skuteczności pomiędzy różnymi szczepami BCG [18].

Szczepionka BCG nie stanowi jednego określonego szczepu, dostępnych jest bowiem wiele szczepów bakterii BCG o pewnych różnicach genetycznych, które zostały wyprowadzone w ogólnościowych laboratoriach. Oprócz szczepu BCG-RIVM do najczęściej stosowanych w badaniach klinicznych należą szczepy: Connaught, Tice, Pasteur, Tokyo, RIVM, A. Frappier, Moreau. Efektywność kliniczna poszczególnych szczepów BCG w leczeniu uzupełniającym raka pęcherza moczowego jest porównywalna [51], [57], [58], [59]. Autorzy niektórych wytycznych klinicznych wskazują wprowadzić na pewne różnice w skuteczności poszczególnych szczepów BCG oparte na wynikach badań [21], [78] jednak dotychczasowe dane nie pozwalają na wykazanie przewagi któregośkolwiek szczepu BCG nad innymi w immunoterapii BCG pacjentów z rakiem pęcherza moczowego [17]-[18], [20], [27].

**Podsumowując:** wybór metody leczenia pacjentów z nienaciekającym rakiem pęcherza moczowego zależy od stopnia ryzyka nawrotu i progresji u pacjenta:

- immunoterapia BCG nie zmienia naturalnego przebiegu choroby w przypadkach guzów niskiego ryzyka i w tej grupie nie jest zalecana,
- u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka, u których nie wykonuje się radykalnej cystektomii, wskazaniem jest 1–3-letnia terapia podtrzymująca BCG w pełnej dawce; dodatkowy korzystny wpływ drugiego i trzeciego roku prowadzenia terapii podtrzymującej na nawrotowość u pacjentów wysokiego ryzyka powinien być indywidualnie oceniony,
- u pacjentów pośredniego ryzyka bardziej skuteczna jest immunoterapia BCG z pełną dawką w okresie 1 roku z dawką podtrzymującą niż chemioterapia w celu prewencji nawrotów; ma ona jednak więcej skutków ubocznych niż chemioterapia i z tego powodu zarówno terapia

podtrzymująca BCG oraz chemioterapia dopęcherzowa pozostają opcją. Ostateczny wybór powinien odzwierciedlać stopień ryzyka nawrotu i progresji u indywidualnego pacjenta, a także skuteczność i profil bezpieczeństwa każdego typu terapii [18].

### ***Rak in situ***

W przypadku raka *in situ* współistniejącego z rakiem naciekającym leczenie ustala się według wymogów terapeutycznych dla guza naciekającego. Wykrycie raka *in situ* wraz z guzami Ta, T1 zwiększa ryzyko nawrotu i progresji guzów Ta, T1 stąd dalsze leczenie jest obowiązkowe i opiera się o kryteria leczenia guzów w stadium zaawansowania Ta-T1 opisane powyżej.

Rak *in situ* nie może być wyleczony za pomocą samej procedury endoskopowej. Po histopatologicznym rozpoznaniu raka *in situ* musi nastąpić dalsze leczenie – w postaci dopęcherzowych wlewk BCG albo radykalnej cystektomii. Nie istnieje zgodne stanowisko, czy należy zastosować terapię zachowawczą (dopęcherzowe wlewki BCG), czy terapię agresywną (radykalna cystektomia). Jednak wyniki badań randomizowanych wykazały, że w porównaniu z chemioterapią, immunoterapia BCG w przypadkach raka *in situ* zwiększa całkowitą odpowiedź, ogólny procent pacjentów, którzy pozostają wolni od choroby i zmniejsza ryzyko progresji guza [18].

### Leczenie niepowodzeń terapii dopęcherzowej

#### Niepowodzenie chemioterapii dopęcherzowej

Pacjenci z nawrotem nienaciekającego raka pęcherza moczowego po chemioterapii mogą odnieść korzyści z wlewk BCG. Upřednio przeprowadzona chemioterapia dopęcherzowa nie wywiera wpływu na immunoterapię BCG [18].

#### Leczenie niepowodzenia terapii BCG i nawrotu po terapii BCG

Pacjenci, u których terapia BCG nie dała pozytywnej odpowiedzi, mają niskie szanse na wykazanie odpowiedzi na dalszą terapię BCG; dlatego też preferowaną opcją jest radykalna cystektomia. Wyniki różnych badań sugerują, że powtórna terapia BCG jest działaniem właściwym w przypadku niewysokiego stopnia guza, a nawet dla niektórych nawracających guzów wysokiego stopnia. Dodatkowo, istnieje obecnie kilka możliwych postępowań zachowania pęcherza, do których można zaliczyć: immunoterapię, chemioterapię, terapię ze wspomaganiami oraz terapię łączoną, zastosowanie tych opcji może spowodować odpowiedź w wybranych przypadkach niepowodzenia terapii BCG w raku nienaciekającym [18].

#### Radykalna cystektomia w nieinwazyjnym raku pęcherza moczowego

Radykalna cystektomia (wycięcie pęcherza moczowego) może być przeprowadzona przed potwierdzeniem raka naciekającego mięśniówkę. W tym przypadku rozróżnia się radykalną

cystektomię natychmiastową (natychmiast po rozpoznaniu raka nienaciekającego oraz radykalną cystektomię wczesną (po niepowodzeniu terapii BCG). Wykonanie radykalnej cystektomii jest rozważane u pacjentów u których istnieje nienaciekający guz oraz najwyższe ryzyko progresji.

Pacjentami takimi są chorzy z:

- wieloogniskowymi lub / i dużymi guzami (>3 cm) T1 wysokiego stopnia (G3),
- guzami T1, guzami wysokiego stopnia złośliwości (G3) ze współistniejącym rakiem *in situ*,
- nawracającymi guzami T1, o wysokim stopniu (G3),
- T1G3 i rakiem *in situ* w cewce sterczowej,
- mikrobrodawkową odmianą raka nabłonkowego.

U pacjentów, u których wykonuje się cystektomię radykalną w momencie rozpoznania w stadium guza nienaciekającego, przeżywalność wolna od choroby w okresie 5-letnim przekracza 80% [18].

### **2.6.2. LECZENIE INWAZYJNEGO RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO**

Z uwagi na fakt, iż rak naciekający mięśniówkę pęcherza moczowego nie stanowi analizowanego w niniejszym dokumencie wskazania, w niniejszym akapicie podano tylko ogólne zasady postępowania w tej grupie pacjentów. U chorych z rakiem pęcherza moczowego naciekającym błonę mięśniową powinna zostać wykonana cystectomy radykalna wraz z wycięciem regionalnych węzłów chłonnych. U niewielkiego odsetka chorych na raka w stadium inwazyjnym istnieje możliwość leczenia z oszczędzeniem pęcherza moczowego. Wymaga to zastosowania kombinacji elektroresekcji przezcewkowej guza, chemioterapii systemowej oraz radioterapii (ang. *multimodality treatment*). Wyniki odległe takiego leczenia są porównywalne do cystektomii, bowiem przeżycie pięcioletnie osiąga 50-60% leczonych w porównywalnych grupach chorych. Leczenie z oszczędzeniem pęcherza moczowego u chorych z inwazyjnym rakiem pęcherza moczowego wymaga jednak bardzo ścisłej wielodyscyplinarnej współpracy oraz dużego zaangażowania w proces leczenia ze strony samego pacjenta [10].

### **2.6.3. MONITOROWANIE PACJENTÓW W OKRESIE OBSERWACJI**

Chorzy, u których wykryto raka pęcherza moczowego i przeprowadzono zabieg elektroresekcji przezcewkowej powinni być poddawani regularnej kontroli. Obserwacja guzów Ta, T1 opiera się na regularnym wykonywaniu cystoskopii. Pacjenci z guzami niskiego ryzyka Ta powinni być poddawani cystoskopii co 3 miesiące. Jeśli wynik zabiegu jest negatywny, następna cystoskopia zalecana jest po 9 miesiącach, a następnie przez 5 lat raz w roku. Pacjenci z guzami wysokiego ryzyka powinni mieć wykonaną cystoskopię i cytologię moczu po 3 miesiącach. W przypadku negatywnych wyników badań następna cystoskopia i cytologia powinny zostać wykonane ponownie co 3 miesiące przez okres 2 lat, a następnie co 6 miesięcy do zakończenia okresu 5-letniego, potem raz w roku. Zaleca się regularne

(co roku) wykonywanie badań obrazowania górnych dróg moczowych (urografia CT, urografia) w przypadku guzów wysokiego ryzyka [18].

#### **2.6.4. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII RAKA PĘCHERZA MOCZOWEGO**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku w leczeniu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (kod C67 według klasyfikacji ICD) refundowane są następujące leki: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tiotepa, winblastyna, winkrystyna, winorelbina oraz temozolomid (ten ostatni lek tylko do 18. roku życia) [52].

#### **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, w których zgodnie z zakresem wskazań rejestracyjnych stosowany jest produkt leczniczy BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] [4].

**Tabela 14. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego (stan na: styczeń 2017 rok).**

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[11]	Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	2013	<p>Po zastosowaniu zabiegu TURBT należy ustalić stopień ryzyka wznowy i progresji guza, warunkujący dalsze leczenie. U wszystkich chorych na nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego po zabiegu TURBT, zalecana jest jednokrotna instylacja epirubicyny lub mitomycyny. W przypadku nowotworów o dużym ryzyku progresji zaleca się 3-miesięczne kontynuowanie leczenia po pierwszym — indukującym — cyklu chemioterapii dopęcherzowej. W razie nawrotu choroby konieczne jest powtórzenie leczenia dopęcherzowego. W przypadku nowotworów o dużej częstości nawrotów lub w przypadku wznowy wieloogniskowej zaleca się zmianę leczenia dopęcherzowego (terapia BCG zamiast leków cytotoksycznych). Najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami dopęcherzowymi są: mitomycyna, epirubicyna i doksorubicyna. <b>Immunoterapię dopęcherzową z użyciem szczepionki BCG uznaje się za metodę najskuteczniejszą w przypadku raka nieinwazyjnego o dużym ryzyku nawrotu.</b> Terapii BCG nie stosuje się u chorych po TURBT guzów małego ryzyka — niebezpieczeństwo wystąpienia powikłań związanych z tym sposobem postępowania przewyższa potencjalne korzyści leczenia. <b>W przypadku raka pęcherza <i>in situ</i> podaje się BCG przez 6 tygodni, zaleca się terapię podtrzymującą w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu.</b> W przypadku nowotworu w stopniu T1G3 (duże ryzyko progresji) należy rozpatrywać dopęcherzowe podanie BCG lub cystektomię.</p>
[18]	Polska	Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU)	2013	<p>W przypadku guzów Ta, T1 leczenie należy rozpocząć od zabiegu TURBT mającego na celu usunięcie wszystkich widocznych zmian. W niektórych przypadkach zalecane jest wykonanie ponownej resekcji (po niekompletnym pierwszym przezcewkowym wycięciu; jeżeli w pobranym materiale po pierwszej resekcji nie znaleziono mięśniówki, poza przypadkiem guzów Ta G1 oraz pierwotnym rakiem <i>in situ</i>; we wszystkich guzach T1; we wszystkich guzach G3, z wyjątkiem pierwotnego raka <i>in situ</i>). W dalszej kolejności należy ocenić ryzyko nawrotu i progresji nowotworu poprzez podział pacjentów na grupy niskiego, pośredniego oraz wysokiego ryzyka (tabela 13). Zalecenia dotyczące terapii uzupełniającej guzów Ta, T1 i raka <i>in situ</i> są następujące: typ terapii dopęcherzowej powinien zostać wybrany w oparciu o analizę grup ryzyka (stopień zaleceń A#); u pacjentów z niskim lub pośrednim ryzykiem zaleca się wykonanie natychmiastowej wlewki chemioterapii (stopień zaleceń A); u pacjentów z guzami niskiego ryzyka zaleca się wykonanie jednej, natychmiastowej wlewki chemioterapii jako całości terapii uzupełniającej (stopień zaleceń A); <b>u pacjentów z guzami pośredniego ryzyka po wykonaniu jednej natychmiastowej wlewki chemioterapii należy w okresie 1. roku przeprowadzić pełnodawkową immunoterapię BCG albo następną wlewkę chemioterapii przez maksymalny okres 1. roku, wybór terapii powinien uwzględnić indywidualne ryzyko nawrotu i progresji u pacjenta oraz skuteczność i bezpieczeństwo wybranej terapii u każdego chorego (stopień zaleceń A); u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka wskazaniem jest przeprowadzenie pełnodawkowej dopęcherzowej terapii BCG przez okres 1–3 lat, decyzja o leczeniu w czasie 2. i 3. roku terapii powinna być oparta na bilansie korzyści i utrudnień dla chorego oraz kosztów leczenia (stopień zaleceń A);</b> u pacjentów z rakiem <i>in situ</i> w nabłonku cewki sterczowej opcją jest wykonanie przezcewkowej resekcji stercza, a następnie dopęcherzowej wlewki BCG (stopień zaleceń C); u pacjentów z najwyższym stopniem ryzyka progresji guza należy rozważyć natychmiastowe wykonanie radykalnej cystektomii (stopień zaleceń C); w przypadkach guzów opornych na BCG wskazaniem jest wykonanie radykalnej cystektomii (stopień zaleceń B). W wytycznych nie podano optymalnego schematu chemioterapii dopęcherzowej (rodzaju leku) i czasu jej trwania, podobnie nie określono szczepu BCG, który powinien być stosowany w ramach dopęcherzowej terapii BCG. Autorzy podkreślili natomiast, że w natychmiastowej, pojedynczej chemioterapii dopęcherzowej skuteczne są: epirubicyna, doksorubicyna oraz mitomycyna C, jednak nie przeprowadzono porównań odnośnie efektywności tych leków w analizowanym wskazaniu. <b>Dotychczas opublikowane badania nie pozwalają na wykazanie</b></p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<b>przewagi któregośkolwiek szczepu BCG w analizowanym wskazaniu.</b>
[17]	Europa	European Association of Urology (EAU)	2016	<p>Zalecenia dotyczące zabiegu TURBT są zgodne z opisanymi powyżej w referencji [18], będącej wcześniejszą wersją zaleceń EAU. W dalszej kolejności należy ocenić ryzyko nawrotu i progresji nowotworu poprzez podział pacjentów na grupy niskiego, pośredniego oraz wysokiego ryzyka (tabela 13). W grupie chorych niskiego ryzyka oraz u pacjentów w grupie pośredniego ryzyka z niskim współczynnikiem nawrotowości (<math>\leq 1</math> nawrotu na rok) i spodziewanym wynikiem systemu kalkulacyjnego EORTC (tabela 5) <math>&lt; 5</math> zaleca się wykonanie jednej, natychmiastowej wlewki chemioterapii (stopień zaleceń A). <b>U pacjentów z guzami pośredniego ryzyka (z podaniem lub bez podania natychmiastowej wlewki), należy w okresie 1. roku przeprowadzić pełnodawkową immunoterapię BCG (leczenie indukcyjne + podtrzymujące - 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6., 12. miesiącu) lub wlewkę chemioterapii (optymalny schemat nie jest znany) przez maksymalny okres 1. roku, wybór terapii powinien uwzględniać indywidualne ryzyko nawrotu i progresji u pacjenta oraz skuteczność i bezpieczeństwo wybranej terapii u każdego chorego (stopień zaleceń A). 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 (stopień zaleceń A). U pacjentów z rakiem <i>in situ</i> w nabłonku cewki sterczowej opcją jest wykonanie przezcewkowej resekcji stercza, a następnie dopęcherzowej wlewki BCG (stopień zaleceń C). U pacjentów z najwyższym stopniem ryzyka progresji guza należy rozważyć natychmiastowe wykonanie radykalnej cystektomii (stopień zaleceń C); w przypadkach guzów opornych na BCG wskazaniem jest wykonanie radykalnej cystektomii (stopień zaleceń B).</b></p> <p>W wytycznych nie określono szczepu BCG, który powinien być stosowany w ramach dopęcherzowej terapii BCG. Autorzy podkreślili natomiast, że w natychmiastowej, pojedynczej chemioterapii dopęcherzowej skuteczne są: epirubicyna, pirarubicyna oraz mitomycyna C, jednak nie przeprowadzono porównań odnośnie efektywności tych leków w analizowanym wskazaniu. <b>Dotychczas opublikowane badania nie pozwalają na wykazanie przewagi któregośkolwiek szczepu BCG w analizowanym wskazaniu.</b></p>
[29]	Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO)	2014	<p>Zabieg TURBT jest rekomendowany w przypadku każdego nowotworu pierwotnego pęcherza moczowego, <b>z następującą instylacją (mitomycyna C lub BCG) zależną od oceny ryzyka progresji</b> [poziom dowodów I A (oparty na dużych, wiarygodnych badaniach RCT – wysoka wiarygodność rekomendacji)]. Kolejny zabieg TURBT powinien być rozpatrywany w przypadku guzów wysokiego ryzyka: przed [poziom II B (oparty na niewielkich badaniach RCT o niższej wiarygodności – średnia wiarygodność rekomendacji)] lub po [poziom III B (oparty na prospektywnych badaniach kohortowych - średnia wiarygodność rekomendacji)] terapii dopęcherzowej. Guzy bardzo wysokiego ryzyka mogą być wskazaniem do cystektomii.</p>
[22]	Wielka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2015	<p>Chorzy z nowotworem niskiego ryzyka powinni zostać poddani zabiegowi TURBT oraz jednokrotnemu dopęcherzowemu podaniu mitomycyny C (w dalszej kolejności można rozważyć kolejny zabieg TURBT). <b>Pacjenci z nowo zdiagnozowanym nieinwazyjnym rakiem pęcherza pośredniego ryzyka powinni następnie otrzymać co najmniej 6 dawek dopęcherzowego podania mitomycyny C. W przypadku chorych o wysokim stopniu ryzyka, ponowny zabieg TURBT powinien być wykonany jak najszybciej. Następnie pacjent powinien zostać poddany dopęcherzowej terapii BCG lub radykalnej cystektomii w oparciu o m. in. czynniki prognostyczne, bezpieczeństwo leczenia, jakość życia.</b> Pacjenci poddani terapii BCG powinni otrzymać zarówno leczenie indukcyjne jak i podtrzymujące.</p>



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[23]	Wielka Brytania	British Uro-oncology Group - British Association of Urological Surgeons - Action on Bladder Cancer (BUG-BAUS-ABC)	2013	U wszystkich chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego po resekcji zmian nowotworowych (zabieg TURBT) oraz natychmiastowym podaniu jednorazowej dawki chemioterapeutyku należy ocenić ryzyko nawrotu i progresji choroby. Kolejna resekcja powinna być wykonana w przypadku niecałkowitej pierwszej resekcji. <b>U chorych z guzami pośredniego ryzyka należy zastosować chemioterapię (maksymalnie 1 rok) lub terapię indukcyjną i podtrzymującą BCG (1-3 lata). U pacjentów wysokiego ryzyka należy zastosować terapię BCG (leczenie indukcyjne i podtrzymujące: 1-3 lata) lub radykalną cystectomię w przypadku chorych bardzo wysokiego ryzyka.</b> Autorzy nie zdefiniowali poszczególnych leków z grupy chemioterapeutyków oraz konkretnych szczepów BCG, które powinny być rekomendowane w leczeniu uzupełniającym nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego.
[24]	Stany Zjednoczone	American Urological Association (AUA)	2016	Pierwszym etapem leczenia nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego jest usunięcie wszystkich widocznych zmian (zasada kliniczna). W dalszej kolejności powinna nastąpić ocena ryzyka progresji/nawrotu choroby (średnia siła rekomendacji – poziom dowodów C)**. Pacjenci, u których nie udało się przeprowadzić całkowitej resekcji zmian w czasie pierwszego zabiegu TURBT, powinni zostać poddani kolejnemu zabiegowi (siła rekomendacji wysoka, poziom dowodów B). U pacjentów niskiego lub pośredniego ryzyka po zabiegu TURBT należy podać pojedynczą dawkę chemioterapii (np. mitomycyna C lub epirubicyna) - (średnia siła rekomendacji – poziom dowodów B). <b>U pacjentów z pośrednim ryzykiem nawrotu należy wdrożyć 6-tygodniowy cykl indukcyjny dopęcherzowych podań chemioterapii lub immunoterapii</b> (średnia siła rekomendacji – poziom dowodów B). Wyniki meta-analiz wskazują, że zarówno immunoterapia BCG jak i chemioterapia epirubicyną, doksorubicyną oraz mitomycyną C istotnie statystycznie zmniejszają ryzyko nawrotu, w porównaniu do braku terapii dopęcherzowej. <b>Wykazano przewagę BCG nad epirubicyną i doksorubicyną oraz porównywalną skuteczność BCG i mitomycyny C w zapobieganiu nawrotom choroby oraz korzystniejszy profil bezpieczeństwa chemioterapii w porównaniu z BCG.</b> <b>U pacjentów wysokiego ryzyka z nowo zdiagnozowanym rakiem <i>in situ</i>, T1 wysokiego stopnia lub Ta wysokiego ryzyka należy zastosować 6-tygodniowe leczenie indukcyjne BCG</b> (siła rekomendacji wysoka, poziom dowodów B). <b>Podkreślono, że jak dotąd brak jednoznacznych dowodów na wykazanie przewagi któregokolwiek ze szczepów BCG</b> , choć pewne różnice w skuteczności różnych szczepów zostały opisane. U pacjentów pośredniego ryzyka, którzy całkowicie odpowiedzieli na indukcyjne leczenie dopęcherzową chemioterapią można rozważyć leczenie podtrzymujące (warunkowa rekomendacja, poziom dowodów C). U pacjentów pośredniego ryzyka, którzy całkowicie odpowiedzieli na indukcyjne leczenie BCG, należy rozważyć terapię podtrzymującą BCG przez 1 rok (średnia siła rekomendacji – poziom dowodów C). Pacjenci wysokiego ryzyka całkowicie odpowiadający na leczenie indukcyjne BCG powinni zostać poddani terapii podtrzymującej BCG przez okres 3 lat (średnia siła rekomendacji – poziom dowodów B).
[25]	Stany Zjednoczone	National Cancer Institute (NIH)	2016	Leczenie nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego (Ta, rak <i>in situ</i> i T1) jest oparte na ocenie ryzyka progresji. Wobec wszystkich pacjentów powinien być zastosowany zabieg TURBT z następującą natychmiastową instylacją dopęcherzową chemioterapii (w Stanach Zjednoczonych zwykle obejmuje mitomycynę C). Dalsze postępowanie zależy od oceny ryzyka i obejmuje: obserwację (w przypadku niskiego ryzyka nawrotu); <b>co najmniej 1 rok terapii dopęcherzowymi podaniami BCG plus obserwacja; dodatkowa chemioterapia dopęcherzowa (wobec guzów wysokiego ryzyka nawrotu ale niskiego ryzyka progresji do raka naciekającego błonę mięśniową).</b>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[26]	Kanada	Alberta Health Services (AHS)	2013	Pierwszym etapem leczenia nowotworów Ta jest całkowita resekcja zmian, a następnie ustalenie grup ryzyka. Zgodnie z przyjętą przez ekspertów opracowujących niniejsze wytyczne klasyfikacją, do grupy niskiego ryzyka zaliczany jest: pierwotny, pojedynczy, Ta niskiego stopnia; do grupy pośredniego ryzyka liczne lub nawracające i duże guzy Ta niskiego stopnia, do grupy wysokiego ryzyka jakiegokolwiek Ta, rak <i>in situ</i> w stopniu powyżej niskiego. Chemioterapia po zabiegu TURBT, stosowana w ramach leczenia uzupełniającego, jest rekomendowana wobec wszystkich pacjentów z Ta bez względu na grupę ryzyka. Chemioterapia uzupełniająca powinna obejmować podawanie: epirubicyny lub mitomycyny C co tydzień przez 8 tygodni, a następnie co miesiąc przez rok. W przypadku nawrotu zalecane jest powtórzenie zabiegu TURBT a następnie rozpoczęcie terapii BCG. <b>Terapia indukcyjna i podtrzymująca rekomendowana jest wobec chorych z pośrednim i wysokim ryzykiem nawrotu i obejmuje zastosowanie BCG (nie wyróżniono konkretnego szczepu BCG) lub mitomycyny C. W terapii podtrzymującej oprócz BCG i mitomycyny C dozwolone jest również zastosowanie interferonu (IFN-<math>\alpha</math>2b) oraz gemcytabiny.</b>
[27]	Kanada	Canadian Urological Association (CUA)	2015	Pierwszym etapem leczenia nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego jest całkowita resekcja zmian patologicznych (zabieg TURBT) – stopień rekomendacji A. Ponowny zabieg TURBT powinien zostać przeprowadzony jeżeli pierwsza resekcja była niecałkowita lub jeżeli w pobranym materiale po pierwszej resekcji nie znaleziono mięśniówki, a rozpoznano guza T1 (stopień rekomendacji A); jeżeli w pobranym materiale po pierwszej resekcji rozpoznano łagodne zmiany w mięśniówce (stopień rekomendacji C). Wszyscy pacjenci poddani zabiegowi TURBT powinni otrzymać natychmiastową instylację chemioterapeutyku (stopień rekomendacji B). <b>U pacjentów pośredniego ryzyka rekomendowane jest zastosowanie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego chemioterapeutykiem – czas trwania terapii 1. rok (stopień rekomendacji B). Głównym lekiem stosowanym w terapii uzupełniającej po zabiegu TURBT jest mitomycyna C. Alternatywną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów średniego ryzyka jest zastosowanie leczenia indukcyjnego i podtrzymującego BCG (stopień rekomendacji B). W grupie chorych średniego ryzyka, w przypadku niepowodzenia leczenia uzupełniającego chemioterapeutykiem można zastosować BCG i <i>vice versa</i> (stopień rekomendacji B). <b>Wobec chorych wysokiego ryzyka standardem leczenia jest zastosowanie terapii indukcyjnej i uzupełniającej BCG (stopień rekomendacji A). Leczenie BCG powinno obejmować terapię indukcyjną i 3-letnią terapię podtrzymującą u chorych z guzami wysokiego ryzyka, w przypadku złej tolerancji leczenia należy obniżyć dawkę BCG (stopień rekomendacji B). <b>Autorzy powołują się na wyniki badań porównujących skuteczność różnych szczepów BCG, jednak wyniki tych badań są niejednoznaczne i nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków o przewadze któregośkolwiek ze szczepów.</b></b></b>
[28]	Australia	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)	2011	Pacjenci z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego powinni zostać poddani zabiegowi usunięcia wszystkich widocznych zmian. Zastosowanie jednokrotnego, dopęcherzowego podania chemioterapii po zabiegu resekcji zmniejsza ryzyko nawrotu choroby. <b>Pacjenci z guzami wysokiego ryzyka i rakiem <i>in situ</i> powinni zostać poddani 6-tygodniowej terapii indukcyjnej BCG.</b> Maksymalny efekt terapeutyczny jest uzyskiwany przy zastosowaniu dalszego leczenia podtrzymującego BCG. Leczenie uzupełniające BCG nie jest rekomendowane wobec guzów niskiego ryzyka. Nawracające guzy niskiego ryzyka mogą być leczone z zastosowaniem dopęcherzowych podań mitomycyny C.

BCG - Bacillus Calmette-Guérin, CIS – ang. *carcinoma in situ*, T – stopień zaawansowania guza, G – stopień zróżnicowania guza, TURBT - elektroresekcja przezcewkowa guza. # (A) Zalecenie oparte na dobrej jakości i spójnych badaniach klinicznych, które dotyczyły konkretnych zaleceń i zawierały przynajmniej jedną próbę randomizowaną. (B) Zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, wśród których jednakże nie znalazły się próby randomizowane. (C) Zalecenie wydane pomimo braku mających bezpośrednie zastosowanie dobrej jakości badań klinicznych. \*\* Wysoka siła rekomendacji – netto korzyści lub szkód znaczące. Średnia siła rekomendacji – netto korzyści lub szkód umiarkowane. Poziom dowodów A – wysoka pewność dowodów, poziom dowodów B – średnia pewność dowodów, poziom dowodów C – niska pewność dowodów.

**Tabela 15. Zalecenie terapeutyczne w przypadku guzów Ta, T1 według grup ryzyka [17], [18].**

Kategoria ryzyka	Polskie Towarzystwo Urologiczne 2013 [18]		European Association of Urology (EAU) 2016 [17]	
	Definicja	Zalecenie terapeutyczne	Definicja	Zalecenie terapeutyczne
<b>Guzy niskiego ryzyka</b>	Pierwotny, pojedynczy, Ta, LG/G1, <3 cm, brak CIS	Jedna natychmiastowa wlewka chemioterapii	Pierwotny, pojedynczy, Ta, G1/PUNLMP, LG, <3 cm, brak CIS	Jedna natychmiastowa wlewka chemioterapii po zabiegu TURBT
<b>Guzy średniego ryzyka</b>	Wszystkie przypadki pomiędzy kategorią niskiego a wysokiego ryzyka	Jedna natychmiastowa wlewka chemioterapii, po której następują dalsze wlewki, albo chemioterapii przez maksymalny okres 1 roku, albo 1 rok pełnodawkowej terapii BCG	Wszystkie przypadki pomiędzy kategorią niskiego a wysokiego ryzyka	U pacjentów z niskim współczynnikiem nawrotowości ( $\leq 1$ nawrotu na rok) i spodziewanym wynikiem systemu kalkulacyjnego EORTC (tabela 5) < 5 jedna, natychmiastowa wlewka chemioterapii po zabiegu TURBT. U wszystkich pacjentów roczna, pełnodawkowa immunoterapia BCG (leczenie indukcyjne + podtrzymujące - 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6., 12. miesiącu) lub wlewki chemioterapii (optymalny schemat nie jest znany) przez maksymalny okres 1. roku
<b>Guzy wysokiego ryzyka</b>	Każdy z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• guzy T1</li> <li>• guzy HG/G3</li> <li>• CIS</li> <li>• Liczne i nawracające i duże guzy (&gt;3 cm) TaG1G2 (muszą być spełnione wszystkie te warunki)</li> </ul>	Dopęcherzowe pełnodawkowe wlewki BCG przez okres 1–3 lat lub cystektomia (w przypadku guzów najwyższego ryzyka)	Każdy z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• guzy T1</li> <li>• guzy HG/G3</li> <li>• CIS</li> <li>• Liczne i nawracające i duże guzy (&gt;3 cm) TaG1G2 (muszą być spełnione wszystkie te warunki)</li> </ul>	Dopęcherzowe pełnodawkowe wlewki BCG przez okres 1–3 lat lub cystektomia (w przypadku guzów najwyższego ryzyka)
<b>Guzy najwyższego ryzyka</b>	Podgrupa guzów najwyższego ryzyka T1G3, której towarzyszy współistniejący CIS pęcherza, wieloogniskowy i/oraz duży T1G3 oraz/lub nawracający T1G3, T1G3 z CIS w cewce sterczowej, mikrobrodawkowata odmiana raka nabłonkowego	Należy rozważyć wykonanie radykalnej cystektomii u pacjentów odmawiających dopęcherzowych pełnodawkowych wlewek BCG przez okres 1–3 lat	Podgrupa guzów najwyższego ryzyka T1G3/HG, której towarzyszy współistniejący CIS pęcherza, wieloogniskowy i/oraz duży T1G3/HG oraz/lub nawracający T1G3/HG, T1G3/HG z CIS w cewce sterczowej, nietypowa histologia raka urotelialnego, zajęcie naczyń limfatycznych	Należy rozważyć wykonanie radykalnej cystektomii u pacjentów odmawiających dopęcherzowych pełnodawkowych wlewek BCG przez okres 1–3 lat
-	Guzy odporne na BCG	Zaleca się wykonanie radykalnej cystektomii	Guzy odporne na BCG	Zaleca się wykonanie radykalnej cystektomii

BCG - Bacillus Calmette-Guérin, CIS – ang. *carcinoma in situ*, T – stopień zaawansowania guza, G – stopień zróżnicowania guza, HG – ang. *high-grade* (wysokiego stopnia). LG – ang. *low-grade* (niskiego stopnia). PUNLMP - brodawczakowaty nowotwór przejściowonabłonkowy z niskim potencjałem złośliwości (ang. *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*).

### 2.7.1. PODSUMOWANIE REKOMENDACJI WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ

Schemat początkowego postępowania w terapii nieinwazyjnego (nienaciekającego błony mięśniowej) raka pęcherza moczowego jest powszechnie akceptowany i obejmuje resekcję wszystkich widocznych zmian nowotworowych poprzez wykonanie zabiegu TURBT (elektroresekcja przezcewkowa guza), z natychmiastowym podaniem jednokrotnej, dopęcherzowej dawki chemioterapeutyku. Dalszy proces obejmuje ocenę ryzyka nawrotu i progresji choroby [11], [17], [18], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29]. Ponowna resekcja jest zalecana w przypadku niekompletności pierwszego zabiegu oraz jeżeli w pobranym materiale po pierwszej resekcji nie znaleziono mięśniówki [17], [18], [22], [23], [24], [27]. Pacjenci z niskim ryzykiem nawrotu nie są kandydatami o dalszego leczenia i poddani są jedynie obserwacji i badaniom kontrolnym [11], [17], [18], [22], [23], [25]. U chorych pośredniego ryzyka wytyczne zalecają stosowanie dopęcherzowej chemioterapii uzupełniającej przez okres do roku czasu lub stosowanie dopęcherzowej terapii BCG przez okres od 1. do 3 lat [17], [18], [23], [24], [27]. Wybór jednej z powyższych alternatywnych opcji terapeutycznych oparty jest m. in. na indywidualnym rokowaniu pacjenta oraz skuteczności i profilu bezpieczeństwa wybranej terapii [17], [18]. Jedynie wytyczne NICE z 2015 roku, w terapii pacjentów z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego średniego ryzyka zalecają jedynie stosowanie dopęcherzowej chemioterapii uzupełniającej, podawanie BCG pozostawiając jedynie wobec guzów wysokiego ryzyka [22]. Postępowanie wobec chorych wysokiego ryzyka obejmują stosowanie dopęcherzowego leczenia uzupełniającego BCG przez okres od 1. do 3 lat [11], [17], [18], [22], [23], [24], [27], [28]. W przypadkach bardzo wysokiego ryzyka nawrotu/progresji choroby alternatywą dla stosowania BCG może być radykalna cystektomia [11], [17], [18], [22], [23], [29]. Wytyczne podkreślają konieczność stosowania w ramach leczenia uzupełniającego BCG zarówno indukcji (trwającej 6 tygodni), jak i leczenia podtrzymującego przez okres od 1. do 3 lat [22], [24], [27], [28]. Również w terapii raka pęcherza *in situ* rekomendowane jest stosowanie BCG [24], w ramach leczenia indukcyjnego jak i podtrzymującego do 3. lat [11]. Brak jest wyróżnienia przez ekspertów klinicznych konkretnych szczepów BCG, o wyższej skuteczności od pozostałych. Autorzy rekomendacji podkreślają, że dotychczasowe dane nie pozwalają na wykazanie przewagi któregośkolwiek szczepu BCG nad innymi w leczeniu podtrzymującym nienaciekającego błony mięśniowej raka pęcherza moczowego [17], [18], [23], [24], [26], [27].

### 3. INTERWENCJA WNISKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną 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, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [4].

Analizowana interwencja wnioskowana stosowana jest 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* [4].

Produkt leczniczy BCG-medac® zawiera fiolkę z proszkiem, dwa cewniki różnego rodzaju (dla kobiet i mężczyzn) oraz system do rekonstrukcji i podawania (work z PVC z łącznikami do fiolki i do cewnika) z rozpuszczalnikiem po 50 ml. 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. Zawartość jednej fiolki stanowi pojedynczą dawkę do podania do pęcherza moczowego [4], [61].

W ramach terapii indukcyjnej leczenie bakteriami BCG należy rozpocząć po około 2 - 3 tygodniach po resekcji przezcewkowej lub po biopsji pęcherza moczowego i po bezurazowym cewnikowaniu i powtarzać co tydzień przez 6 tygodni. W ramach leczenia podtrzymującego schemat pojedynczego cyklu leczenia to podanie produktu raz w miesiącu przez 12 miesięcy. Inny schemat leczenia to 3 podania z tygodniową przerwą w 3., 6., 12., 18., 24., 30. i 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Podczas stosowania tego schematu leczenia trwającego trzy lata podaje się 27 dawek produktu [4].

Produkt BCG-medac® należy podawać w warunkach wymaganych podczas przeprowadzenia wzniernikowania pęcherza moczowego. Pacjent nie powinien przyjmować płynów cztery godziny przed i dwie godziny po podaniu produktu. Pęcherz moczowy musi być opróżniony przed podaniem bakterii BCG. Produkt BCG-medac® wprowadza się do pęcherza za pomocą cewnika przez cewkę moczową pod małym ciśnieniem. Jeżeli jest to możliwe, podaną do pęcherza moczowego zawiesinę produktu BCG-medac® należy pozostawić w pęcherzu na 2 godziny. W tym czasie, zawiesina powinna mieć dostateczny kontakt z całą powierzchnią błony śluzowej pęcherza. Dlatego też pacjenci powinni wstać po zabiegu tak szybko jak to możliwe. Po 2 godzinach pacjent powinien opróżnić pęcherz (zaleca się oddanie moczu w pozycji siedzącej). Jeżeli nie ma przeciwwskazań, zaleca się silne nawadnianie pacjentów przez 48 godzin po podaniu każdej dawki [4].

Produktu BCG-medac® nie należy stosować u dzieci, ponieważ nie ustalono warunków bezpiecznego i skutecznego stosowania. Nie ma specjalnych zaleceń lub przeciwwskazań dotyczących stosowania

produktu u pacjentów w podeszłym wieku. Produktu BCG-medac<sup>®</sup> nie należy stosować podskórną, śródskórną, domięśniowo dożylnie lub jako szczepionki przeciw gruźlicy [4].

Produkt BCG-medac<sup>®</sup> pobudza układ immunologiczny i wykazuje aktywność przeciwnowotworową. Bakterie BCG wpływają pobudzająco na śledzionę, prowadzą do nasilenia aktywności makrofagów w śledzionie i aktywują naturalne komórki cytotoksyczne. Podanie bakterii BCG zwiększa liczbę granulocytów, monocytów i (lub) makrofagów oraz limfocytów T, co wskazuje na miejscową aktywację układu immunologicznego, zwiększa się też wydzielanie cytokin IL1, IL2, IL6 i TNF $\alpha$  [4].

Leczenie wlewami BCG jest standardem postępowania uzupełniającego po przezcewkowej resekcji guza. Wlewki BCG są coraz częściej stosowane. W poradniach urologicznych roztwory do wlewów dopęcherzowych przygotowują i podają głównie pielęgniarki. Z uwagi na obecność żywych prątków BCG i związane z tym ryzyko dla personelu przygotowującego i podającego lek oraz złożoność procesów jego przygotowania, przy przygotowywaniu dopęcherzowych preparatów BCG należy zapewnić bezpieczeństwo pacjenta, personelu medycznego, produktu leczniczego oraz środowiska. Ryzyko uwolnienia BCG do środowiska pracy oraz ekspozycji personelu medycznego przygotowującego i podającego pacjentowi przygotowany produkt leczniczy jest większe w przypadku produktów oferowanych w ampułkach niż dla leków oferowanych we fiolkach. Przygotowywanie podania BCG powinno być prowadzone z użyciem komory bezpieczeństwa biologicznego. Z wymogu tego można zrezygnować, o ile preparat BCG jest dostępny w systemie zamkniętym, który eliminuje ryzyko niekontrolowanego uwolnienia prątków i zakłucia podczas przygotowania [83].

BCG-medac to system zamknięty gwarantujący proste i bezpieczne przygotowanie roztworu produktu leczniczego o należytej jakości. System do przygotowania i podania BCG-medac stanowi integralną część produktu leczniczego, a jego sposób użycia stanowi osobny rozdział w Charakterystyce Produktu Leczniczego [4]. Nie ma na rynku innego produktu wyposażonego w taki zestaw, który umożliwiłby podawanie BCG w każdym ambulatorium, bez ryzyka kontaminacji.

Produkt BCG-medac wytwarzany jest zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania (ang. *Good Manufacturing Practice; GMP*), co gwarantuje jego należyłą jakość, zgodną z europejskimi wymaganiami wytwarzania produktów leczniczych. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [4], produkt BCG-medac zawiera nie mniej niż  $2 \times 10^8$  i nie więcej niż  $3 \times 10^9$  żywych prątków BCG szczep RIVM, a więc ilość żywych prątków zawarta jest w określonym przedziale wartości.

Wg Charakterystyki Produktu Leczniczego Onko BCG 100 [82], jedna ampułka zawiera co najmniej 300 mln żywych prątków, tj.  $3 \times 10^8$ , szczep Moreau. Jest to sytuacja dość wyjątkowa, gdy wytwórca produktu zawierającego żywe prątki do stosowania dopęcherzowego nie określa górnej ilości prątków w pojedynczej dawce biologicznego produktu. Powszechnie stosowane w Europie i na

świecie produkty: BCG-medac, OncoTice, ImuCyst, TheraCys, określają zarówno dolną jak i górną granicę zawartości prątków, wyrażoną ilościowo lub w CFU (ang. *Colony Forming Units*) – brak takiej informacji oznacza niewiadomą ilość górnej granicy prątków, a z tym związany jest brak poczucia bezpieczeństwa stosowania takiego preparatu. Co więcej, ampułka jako opakowanie bezpośrednie produktu Onko BCG, wymaga wielu niebezpiecznych i niewygodnych manipulacji podczas przygotowywania roztworu do podania do pęcherza moczowego, co stanowi duże zagrożenie dla personelu medycznego przygotowującego ten lek. Wszystkie czynności muszą być wykonywane w warunkach jałowych.

Informacje dotyczące: formy po dania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) BCG-medac® [4] oraz zostały szczegółowo przedstawione w rozdziale 10.

#### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Najnowsze, europejskie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez ang. *European Association of Urology* (EAU) w 2016 roku, w przypadku rozpoznania nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego rekomendują resekcję wszystkich widocznych zmian nowotworowych poprzez wykonanie zabiegu TURBT. W grupie chorych z guzami pośredniego ryzyka zalecają roczną, pełnodawkową immunoterapię BCG lub chemioterapię przez maksymalny okres 1. roku, natomiast u pacjentów z guzami wysokiego ryzyka wskazaniem jest przeprowadzenie pełnodawkowej dopęcherzowej immunoterapii BCG przez okres 1–3 lat [17]. Stosowanie BCG jest również rekomendowane w terapii raka pęcherza *in situ* [11], [24].

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 roku [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce [2].

Biorąc pod uwagę powyższe, jako potencjalne komparatory dla produktu leczniczego BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM] stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z

polską praktyką kliniczną są stosowane w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu. Obecnie (styczeń 2017 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 roku szczepionka BCG nie jest finansowana ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu [52]. Zgodnie z powyższym obwieszczeniem, w leczeniu nowotworów złośliwych pęcherza moczowego (kod C67 według klasyfikacji ICD) refundowane są następujące leki: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, gemcytabina, ifosfamid, irynotekan, metotreksat, mitomycyna, paklitaksel, tiotepa, winblastyna, winkrystyna, winorelbina oraz temozolamid (ten ostatni lek tylko do 18. roku życia) [52]; nie podano jednak w jakim stadium zaawansowania raka pęcherza moczowego i w jakim schemacie terapeutycznym są finansowane, to znaczy czy obejmuje on uzupełniającą chemioterapię dopęcherzową czy systemowe podanie leków w przypadku stadium raka inwazyjnego z przerzutami odległymi.

Zgodnie z opinią ankietowanego eksperta klinicznego, w polskiej praktyce klinicznej

[14].

Krajowe badanie ankietowe obejmujące 223 polskie ośrodki urologiczne wykazało, że immunoterapię BCG stosowano w 56,5% ośrodków, podczas gdy 22,7% ośrodków przekazywało pacjentów do innych szpitali na cykl wlewek BCG. W 20,8% oddziałów immunoterapia BCG nie była oferowana pacjentom. Immunoterapię BCG oferowano: pacjentom z guzem T1 w 88,5% ośrodków, z guzem o wysokim stopniu złośliwości w 73,8%, z rakiem *in situ* w 83,6% i z rakiem nieinwazyjnym o pośrednim ryzyku nawrotu u 44,3%. Terapia podtrzymująca nie była stosowana w 16,4% ośrodków lub była stosowana w okresie czasu: <1 roku, w okresie 1. roku, w okresie 3 lat lub 1-3 lat w zależności od indywidualnego ryzyka ocenionego u pacjenta w odpowiednio: 6,6%, 19,7%, 21,3% lub 31,2% ośrodków. Kontynuacja leczenia BCG pomimo niepowodzenia terapii w przypadku raka *in situ* była rozpatrywana w 21,3% ośrodków. Zdecydowana większość pacjentów leczona była szczepem BCG-RIVM (60,7%), pozostali chorzy otrzymywali szczep Moreau (26,2%), Tice (3,3%) lub inny szczep



BCG (9,8%). Powyższe dane wskazują, że immunoterapia BCG w Polsce jest niedostatecznie wykorzystywana, podczas gdy schematy leczenia podtrzymującego są optymalne [69]. Powyższe dane potwierdza opinia eksperta klinicznego mówiąca o tym, że w Polsce duży odsetek pacjentów z nienaciekającym rakiem nabłonkowym pęcherza moczowego nie jest objęty rekomendowanym leczeniem uzupełniającym BCG [14].

Podsumowując, w warunkach polskiej praktyki klinicznej chemioterapia dopęcherzowa jest stosowana u kilku % pacjentów, podczas gdy zdecydowana liczba chorych z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego przyjmuje uzupełniającą immunoterapię dopęcherzową BCG lub poddana jest wyłącznie obserwacji. W związku z powyższym, z grona potencjalnych komparatorów dla interwencji wnioskowanej została wykluczona chemioterapia dopęcherzowa, ze względu na fakt, że jest rzadko stosowana w ramach polskiej praktyki klinicznej. Podobnie, jako potencjalny komparator dla immunoterapii BCG wykluczono cystektomię (usunięcie pęcherza moczowego) ze względu na fakt, że jest ono zalecane jedynie w wąskiej grupie chorych o najwyższym stopniu ryzyka (guzy T1G3) i nie obejmuje populacji o pośrednim ryzyku nawrotu [17], [18].

Na podstawie powyższych danych, jako najlepsze komparatory dla wnioskowanej interwencji uznano zastosowanie innych niż szczep RIVM szczepów BCG stosowanych w ramach uzupełniającej immunoterapii BCG oraz brak leczenia przyczynowego (tylko obserwacja pacjentów) po przeprowadzonym zabiegu TURBT.

Zgodnie z wytycznymi światowych ekspertów, w celu uzyskania najwyższych korzyści klinicznych z zastosowanego leczenia BCG, należy stosować zarówno leczenie indukcyjne trwające przez 6 tygodni, jak również terapię podtrzymującą w okresie od 1 do 3 lat, w zależności od oceny indywidualnego ryzyka nawrotu i progresji choroby [22], [24], [27], [28]. W związku z powyższym wnioskowaną interwencją stanowi zarówno podanie indukcyjne jak i podtrzymujące BCG z wykorzystaniem szczepu BCG-RIVM. Z uwagi na fakt, że wyniki ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych wskazują, że nie wszyscy chorzy z nieinwazyjnym rakiem pęcherza moczowego leczeni są immunoterapią BCG w ramach terapii podtrzymującej [71], za dodatkowy komparator uznano zastosowanie jedynie leczenia indukcyjnego BCG.

**Podsumowując, za odpowiednie komparatory dla BCG (szczep RIVM) stosowanego w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego w ramach schematu leczenia indukcyjnego z następującym leczeniem podtrzymującym uznano:**

- **zastosowanie innych szczepów BCG,**
- **brak leczenia (tylko obserwacja pacjentów),**

- **zastosowanie immunoterapii BCG jedynie w ramach leczenia indukcyjnego (przez okres 6 tygodni).**

## **5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)**

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia nieinwazyjnego raka pęcherza moczowego, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - 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 analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **6. ANALIZA REKOMENDACJI HTA DLA ANALIZOWANEJ INTERWENCJI**

### **6.1. ANALIZOWANA INTERWENCJA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych ocenianej interwencji wnioskowanej – żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących analizowanego wskazania (stan na: styczeń 2017 rok) [3].**

Substancja czynna (nazwa handlowa)	Wskazanie rejestracyjne	Stanowisko Rady Przejrzystości przy AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT
<b>BCG-medac®</b> <b>[żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM]</b> <b>[interwencja analizowana]</b>	nieinwazyjny rak nabłonkowy pęcherza moczowego obejmujący: leczenie nieinwazyjnego raka <i>in situ</i> 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 <i>in situ</i>	<b>brak</b>	<b>brak</b>

Nie odnaleziono żadnych stanowisk/rekomendacji AOTMiT dotyczących stosowania BCG-szczep RIVM (produkt leczniczy BCG-medac®) w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego, jak również stosowania innych szczepów BCG w analizowanym wskazaniu [3].

W analizowanym wskazaniu (rak pęcherza moczowego) Prezes AOTMiT rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego: "Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)" [60].

## **6.2. INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI EUROPEJSKICH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

Przeszukano bazy danych najważniejszych europejskich Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji HTA wydanych dla ocenianej interwencji wnioskowanej – żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM, produkt leczniczy BCG-medac® oraz komparatorów (inne szczepy BCG) stosowanych w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego [1]. Nie poszukiwano rekomendacji dla komparatora który stanowił brak interwencji (ponieważ jest to tylko obserwacja pacjentów) oraz drugiego wybranego komparatora – długości leczenia uzupełniającego, gdyż stanowi on składową interwencji wnioskowanej (terapia BCG-

RIVM)/komparatora (terapia innym szczepem BCG). Decyzje europejskich Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 17. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji HTA europejskich Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących analizowanego wskazania (stan na: styczeń 2017 rok).**

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja		Rok wydania decyzji
<b>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</b>	Analizowana interwencja/komparator ( <i>BCG or Bacillus Calmette-Guérin</i> )	Brak rekomendacji [63].		-
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Analizowana interwencja/komparator ( <i>BCG or Bacillus Calmette-Guérin</i> )	Brak rekomendacji [64].		-
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	Analizowana interwencja/komparator ( <i>BCG or Bacillus Calmette-Guérin</i> )	Brak rekomendacji [65].		-
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	Analizowana interwencja ( <i>BCG or Bacillus Calmette-Guérin</i> ); szczep RIVM	<b>Rekomendacja pozytywna dla leku BCG-medac®;</b> proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego [66].	<i>Komentarz:</i> Leki rekomendowane do umieszczenia na liście leków refundowanych przez instytucję narodowych ubezpieczeń zdrowotnych we Francji oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w terapii nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego obejmującego: leczenie raka <i>in situ</i> 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 <i>in situ</i> . Proponowany poziom refundacji: 100%.	2015
	Komparator ( <i>BCG or Bacillus Calmette-Guérin</i> ); inny szczep BCG	<b>Rekomendacja pozytywna dla leku Immucyst 81 mg;</b> proszek do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego [80].		2010
		<b>Rekomendacja pozytywna dla leku Immucyst 81 mg;</b> proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego [79].		2006
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	Analizowana interwencja/komparator ( <i>BCG or Bacillus Calmette-Guérin</i> )	Brak rekomendacji [67].		-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	Analizowana interwencja/komparator ( <i>BCG or Bacillus</i> )	Brak rekomendacji [68].		-

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	<i>Calmette-Guérin</i>		

Podsumowując, odnaleziono trzy **pozytywne rekomendacje HTA**, wydane przez francuskie HAS, dotyczące immunoterapii BCG w analizowanym wskazaniu. Komitet zaleca umieszczenie BCG-RIVM (produkt leczniczy BCG-medac®) [66] oraz BCG-Connaught (produkt leczniczy Immucyst 81 mg®) [79], [80] na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego w terapii 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*, z poziomem refundacji 100%. Pozostałe agencje (brytyjskie NICE, szkockie SMC, walijskie AWMSG, niemieckie IQWiG oraz szwedzkie SBU) nie wydały rekomendacji dotyczących stosowania BCG-RIVM lub innego szczepu BCG w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż leczenie uzupełniające BCG w analizowanej populacji stanowi powszechnie akceptowany i zalecany standard terapeutyczny [11], [17], [18], [22], [24], [27], [23], [28].

## 7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

### 7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE

#### 7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Aktualnie podanie szczepionek BCG pacjentom z analizowanej populacji finansowane jest ze środków publicznych w ramach świadczenia Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej – grupa zabiegowa Z107 „Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG” (kod produktu 5.31.00.0000107), które jest wyceniane na 38 punktów rozliczeniowych [86], [87]. W ramach ww. świadczenia rozliczany jest zarówno koszt podania szczepionki BCG jak i koszt jej zakupu poprzez wskazanie procedury ICD-9 o kodzie 99.2900 („Wlew do pęcherza moczowego szczepionki BCG”) [87].

Oceniana technologia może być wykorzystana w ramach ww. świadczenia jeżeli oferta ją obejmująca zostanie wybrana w ramach przetargów organizowanych przez świadczeniodawców. Nie są organizowane przetargi centralne na zakup szczepionek BCG z zamiarem ich wykorzystania w ramach świadczenia Z107 ([www.zzpprzyzmz.pl](http://www.zzpprzyzmz.pl)). Opierając się na informacjach przedstawionych na portalach

publikujących ogłoszenia o przetargach ustalono, że cena szczepionki stanowi główne kryterium oceny ofert. Niekiedy dołączane jest kryterium daty dostawy lub innych wymagań formalnych lub technicznych. Jeżeli przetarg projektowano ogólnie dla szczepionek BCG do immunoterapii nie brano pod uwagę potencjalnych różnic w efektach ich stosowania; często również projekt przetargu uwzględniał bezpośrednio lub pośrednio specyficzne produkty handlowe (np. liczby mg prątków w przedmiocie zamówienia).

### **7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII**

Oceniana technologia spełnia kryteria refundacji, zgodnie z art. 10 ustawy refundacji [88], gdyż: jest dopuszczona do obrotu na terytorium Polski; jest dostępna na rynku; posiada nadany kod identyfikacyjny EAN; nie posiada odpowiedników z kategorią dostępności OTC; jest stosowana w stanie klinicznym, w którym zmiana trybu życia nie stanowi skutecznej alternatywy terapeutycznej; nie jest aktualnie ujęta w wykazie leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie mogą być refundowane w trybie importu docelowego.

Również kategoria dostępności (Rpz – leki wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania) nie będzie stanowić przeszkody w ubieganiu się o refundację w ramach części A1 Wykazu (w części A1 Wykazu są obecne produkty z kategorii Rpz, również firmy medac).

Firma medac GmbH Sp. z o. o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu BCG-medac® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego nabywanie wnioskowanej technologii przez świadczeniobiorcę w aptece.

Założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [88]).

Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt BCG-medac® nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu w Wykazie. Nie istnieją refundowane technologie lekowe mające taką samą nazwę międzynarodową lub inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (art. 15 ust. 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [88]). Przy braku technologii opcjonalnej nie ma możliwości również oceny zasadności wpisania wnioskowanej technologii do osobnej grupy limitowej w ramach oceny wpływu drogi podawania na efekt zdrowotny, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [88].

Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji [88] założono, że wnioskowana technologia, stosowana w leczeniu nowotworu złośliwego, będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

## 7.2. ASPEKTY KOSZTOWE

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego BCG-medac® w ramach listy A1 Wykazu leków refundowanych (por. rozdział 7.1.2.).

Na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę [redacted] przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

\* cena zbytu netto powiększona o podatek VAT równy 8%; \*\* urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową równą 5% [88]; \*\*\* cena hurtowa brutto powiększona o marżę detaliczną [88], również limit finansowania, zgodnie z uwzględnionym sposobem refundacji; \*\*\*\* równa cenie detalicznej, zgodnie z uwzględnionym sposobem refundacji.

[redacted]
[redacted]
[redacted]

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), sierpień 2016.
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.AOTMT.gov.pl> (styczeń 2017 rok).
- [4] Charakterystyka Produktu Leczniczego BCG-medac®.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Chalasani V, Chin JL, Izawa JI. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J.* 2009; 3: 193-198.
- [8] Reuter VE. The pathology of bladder cancer. *Urology.* 2006; 67: 11-17.
- [9] Gouda I, Mokhtar N, Bilal D i wsp. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2007; 19: 158-162.
- [10] Jabłonowski Z. Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku. *Folia Medica Lodziensia.* 2013; 40(1): 31-52.
- [11] Stelmach A, Potemski P, Borówka A i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013. Nowotwory układu moczowo-płciowego.
- [12] <http://eurologia.pl/> (styczeń 2017 rok).
- [13] Colombel M, Soloway M, Akaza H i wsp.: Epidemiology, Staging, Grading, and Risk Stratification of Bladder Cancer. *Eur Urol Suppl.* 2008; 7: 618-626.
- [14] Opinia eksperta klinicznego ankietowanego przez Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością OTM Sp. Komandytowa (styczeń 2017).
- [15] Skrzypczyk M, Grothuss G, Dobruch J i wsp. Rak pęcherza moczowego w Polsce. *Postępy Nauk Medycznych* 4/2012, s. 311-319. <http://www.czytelniamedyczna.pl/3991,rak-pecherza-moczowego-w-polsce.html> (styczeń 2017 rok).
- [16] Kirkali Z, Chan T, Manoharan M i wsp. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 2005 Dec; 66(6 Suppl 1): 4-34.
- [17] <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/> (styczeń 2017 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.
- [18] Wytyczne postępowania u chorych z nienaciekającym mięśniówki rakiem pęcherza moczowego (Ta, T1 i CIS). Polskie Towarzystwo Urologiczne 2013.
- [19] Krajowy rejestr nowotworów. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pecherza-moczowego/> (styczeń 2017 rok).
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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> (styczeń 2017 rok).
- [23] Multi-disciplinary Team (MDT) Guidance for Managing Bladder Cancer. 2<sup>nd</sup> Edition (January 2013). BUG-BAUS-ABC.
- [24] 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.



- [25] National Cancer Institute (NCI). [http://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#link/323\\_toc](http://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq#link/323_toc) (styczeń 2017 rok).
- [26] Alberta Health Services. Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. October 2013.
- [27] 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.
- [28] Arianayagam R, Arianayagam M, Rashid P. Bladder cancer. Current management. *Australian Family Physician Vol.* 40, No. 4, April 2011: 209-213.
- [29] Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ i wsp. Wytyczne ESMO. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2014; 25 Suppl 3: iii40–iii48.
- [30] Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/BIUL2013.pdf> (styczeń 2017 rok).
- [31] Ferlay J i wsp. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. (styczeń 2017 rok).
- [32] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R i wsp. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5): E359-386.
- [33] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J i wsp. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr; 49(6): 1374-1403.
- [34] Nawrocki S, Milecki P, Skacel T. Leczenie raka pęcherza moczowego: stan obecny i perspektywy. *Współczesna Onkologia.* 2002; 6(7):465–472.
- [35] Burger M, Catto JW, Dalbagni G i wsp. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013 Feb; 63(2): 234-241.
- [36] American Cancer Society. *Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2016-2017.* Atlanta: American Cancer Society; 2016.
- [37] <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html> (styczeń 2017 rok).
- [38] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W i wsp. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-477.
- [39] Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP i wsp. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171: 2186-2190.
- [40] 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.
- [41] Malmström P-U, Sylvester RJ, Crawford DE i wsp. An individual patient data meta-analysis of the long term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette- Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009; 56(2): 247-256.
- [42] 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; 67(6): 1216-1223.
- [43] Shelley MD, Wilt TJ, Court J i wsp. Intravesical bacillus Calmette-Guérin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a metaanalysis of randomized trials. *BJU Int* 2004; 93(4): 485-490.
- [44] Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169(1): 90-95.
- [45] Duchek M, Johansson R, Jahnsen S i wsp. Bacillus Calmette-Guérin Is superior to a combination of epirubicin and interferon- $\alpha$ 2b in the intravesical treatment of patients with stage T1 urinary bladder cancer. a prospective, randomized, nordic study. *Eur Urol* 2010; 57(1): 25-31.

- [46] Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A i wsp. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent Ta, T1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009; 56(2): 260-265.
- [47] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ i wsp; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guérin, and bacillus Calmette-Guérin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2010; 57(5): 766-773.
- [48] Shang PF, Kwong J, Wang ZP i wsp. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 May 11;(5):CD006885.
- [49] Van der Meijden AP, Sylvester RJ, Oosterlinck W i wsp; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group. Maintenance bacillus Calmette-Guérin for Ta, T1 bladder tumours 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; 44(4): 429-434.
- [50] 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; 88: 209–216.
- [51] Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guérin 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; 168: 1964–1970.
- [52] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 roku. *Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 133.*
- [53] Hong M, Loughlin KR. Economic impact of tumor markers In bladder cancer surveillance. *Urology.* 2008; 71(1): 131-135.
- [54] Avritscher EBC, Cooksley CD. Clinical model of lifetime cost of treating bladder cancer and associated complications. *Urology.* 2006; 68(3): 549-553.
- [55] Rak pęcherza moczowego-nowotwór zapomniany. Raport 2014.
- [56] Krajowy rejestr nowotworów. <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-pecherza-moczowego-c67/> (styczeń 2017 rok).
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] AOTMiT. Rekomendacja nr 44/2015 z dnia 25 maja 2015 r.
- [61] Bacillus Calmette-Guérin and bladder cancer. *Helpful packaging. Rev Prescrire* October 2013; 33 (360): 734.
- [62] American Cancer Society (ACS). Bladder cancer. 2016.
- [63] NICE. [https://www.nice.org.uk/\(styczeń 2017\).](https://www.nice.org.uk/(styczeń 2017).)
- [64] SMC. <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (styczeń 2017).
- [65] AWMSG. <http://www.awmsg.org/> (styczeń 2017).
- [66] HAS. <http://www.has-sante.fr/>. HAS. Commission de la Transparence. Avis. 23 septembre 2015. BCG-MEDAC.
- [67] IQWiG. <http://www.iqwig.de/> (styczeń 2017).
- [68] SBU. <http://www.sbu.se/> (styczeń 2017).
- [69] Poletajew S, Mejek A, Magusiak P i wsp. Availability and patterns of intravesical BCG instillations – Polish national analysis. *Manuskrypt.*
- [70] Poletajew S, Biernacki R, Buraczynski P. Stage of bladder cancer in Central Europe - Polish perspective. *Neoplasma.* 2016; 63(4): 642-647.
- [71] Badanie ankietowe dla Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością OTM Sp. Komandytowa. 2016.

- [72] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision. WHO.
- [73] Lamm D, Herr H, Jakse G i wsp. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol.* 1998; 4(4-5): 130-138.
- [74] Fernandez-Gomez, Madero R, Solsona E i wsp. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol.* 2009; 182(5): 2195-2203.
- [75] 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.
- [76] Solsona E, Iborra I, Dumont R i wsp. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol.* 2000 Sep; 164(3 Pt 1): 685-689.
- [77] Sylvester RJ, Oosterlinck W, Witjes JA. The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non muscle invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* 2008 Apr; 53(4): 709-719.
- [78] 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.
- [79] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032504.pdf> (styczeń 2017).
- [80] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/immucyst - ct-8219.pdf> (styczeń 2017).
- [81] Investigation of sealing properties of a system intended for safe mixing of drugs. Report by Benny Lyven Chemistry and Materials technology. 2009.
- [82] Charakterystyka Produktu Leczniczego Onko BCG.
- [83] Stanowisko Konsultanta krajowego ds. pielęgniarstwa onkologicznego w sprawie bezpieczeństwa przygotowywania i podawania produktów leczniczych zawierających BCG w trybie Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej i w uzasadnionych przypadkach w oddziale szpitalnym, do czasu uregulowania prawnego w zakresie sporządzania tego specyfiku. Bydgoszcz, dn. 04.06.2012.
- [84] Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Hexvix (heksyl aminolewulinianu) w ramach programu lekowego „Leczenie raka pęcherza moczowego z wykorzystaniem heksylu aminolewulinianu podczas zabiegu przezcewkowej resekcji guza pęcherza moczowego (ICD-10 C67)”. Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Nr: AOTM-OT-4351-10/2015, 15 maja 2015.
- [85] Naselli A, Introini C, Timossi L, et al. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *European Urology.* 2012; 61(5):908-13.
- [86] Katalog grup AOS. Załącznik nr 5a do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [87] Charakterystyka grup AOS. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 roku.
- [88] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742 i Dz.U. 2013 poz. 766, 1290, Dz.U. 2016 r. poz. 652.
- [89] Grzególkowski P, Kaczmarek K, Lemiński A, Soczawa M, Golab A, Słojewski M. Assessment of the infiltrative character of bladder cancer at the time of transurethral resection: a single center study. *Cent European J Urol.* doi: 10.5173/cej.2016.768 [Epub ahead of print].

## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Typy histologiczne nowotworów złośliwych pęcherza moczowego z uwzględnieniem częstości ich występowania [11]. .....	13
Tabela 2. Klasyfikacja nieinwazyjnych nabłonkowych guzów pęcherza moczowego według WHO/ISUP 2004 [11]. .....	13
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia złośliwości histologicznej opracowana przez WHO w 1973 i 2004 roku [17]. .....	14
Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (T) guza pęcherza moczowego (TNM – WHO, 2009 r.) [11], [17]. .....	15
Tabela 5. Podstawy systemu kalkulacyjnego (ang. <i>EORTC bladder calculator</i> ) stosowanego do szacowania ryzyka nawrotu i progresji u pacjentów z nienaciekającym błony mięśniowej rakiem pęcherza moczowego [15], [17]. ..	17
Tabela 6. Prawdopodobieństwo nawrotu i progresji choroby, biorąc pod uwagę całkowitą punktację z poprzedniej tabeli [15], [17]. .....	17
Tabela 7. Ocena grup ryzyka opracowana przez EORTC [17]. .....	19
Tabela 8. Zachorowalność i śmiertelność spowodowana rakiem pęcherza moczowego w Polsce w 2013 roku [30]. .....	25
Tabela 9. Rak pęcherza moczowego w Europie i w Polsce według danych z 2012/2013 roku z uwzględnieniem płci [30], [32]. .....	25
Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego wg danych NFZ [84]. .....	26
Tabela 11. Charakterystyka onkologiczna 1360 pacjentów z polskich ośrodków klinicznych z rozpoznaniem raka pęcherza moczowego [70]. .....	27
Tabela 12. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C67 (rak pęcherza moczowego) na świecie według danych z 2012 roku [32]. .....	29
Tabela 13. Rak pęcherza moczowego na świecie według danych z 2012 roku z uwzględnieniem płci i regionu świata [32]. .....	29
Tabela 14. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego (stan na: grudzień 2016 rok). .....	39
Tabela 15. Zalecenie terapeutyczne w przypadku guzów Ta, T1 według grup ryzyka [17], [18]. .....	43
Tabela 16. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących analizowanego wskazania (stan na: grudzień 2016 rok) [3]. .....	51
Tabela 17. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji HTA europejskich Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących analizowanego wskazania (stan na: grudzień 2016 rok). ....	52
Tabela 18. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego BCG-medac®. .....	55
Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego: BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM wyprodukowany ze szczepu 1173-P2] [4]. .....	61

## 10. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM wyprowadzony ze szczepu 1173-P2] [4].

**Tabela 19. Charakterystyka Produktu Leczniczego: BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM wyprowadzony ze szczepu 1173-P2] [4].**

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM wyprowadzony ze szczepu 1173-P2]
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Immunostymulanty, kod ATC: L03AX03
<b>Mechanizm działania</b>	Produkt BCG-medac jest liofilizowaną zawiesiną żywych bakterii Bacillus Calmette-Guérin, ( <i>Mycobacterium bovis</i> ), szczep RIVM. Produkt BCG-medac pobudza układ immunologiczny i wykazuje aktywność przeciwnowotworową. Badania wskazują, że bakterie BCG działają jako nieswoisty immunostymulator za pośrednictwem nie tylko jednego mechanizmu, ale przez różnorodne działania obejmujące wpływ na komórki układu immunologicznego. BCG wpływa pobudzająco na śledzionę, nasila aktywność makrofagów w śledzionie i aktywuje naturalne komórki cytotoksyczne. Podanie bakterii BCG zwiększa ilość granulocytów, monocytów i (lub) makrofagów oraz limfocytów T, co wskazuje na miejscową aktywację układu immunologicznego. Zwiększa się wydzielanie cytokin IL1, IL2, IL6 i TNFα.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Leczenie nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie raka <i>in situ</i>,</li> <li>• leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ raka nabłonkowego ograniczonego tylko do błony śluzowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ta G1-G2 jeśli to jest guz wieloogniskowy i (lub) nawracający,</li> <li>✓ Ta G3,</li> </ul> </li> <li>○ raka nabłonkowego umiejscowionego w błonie właściwej, ale nie mięśniowej pęcherza moczowego (T1), <ul style="list-style-type: none"> <li>○ raka <i>in situ</i>.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<u>Rak <i>in situ</i></u> Standardowy schemat leczenia składa się z pojedynczej dawki produktu raz w tygodniu przez sześć kolejnych tygodni, jako leczenie wprowadzające. Leczenia bakteriami BCG nie można rozpocząć przed upływem 2 - 3 tygodni od resekcji przezcewkowej (TUR, ang. transurethral resection). Po 4 tygodniach przerwy należy kontynuować leczenie podtrzymujące. <u>Leczenie wprowadzające (leczenie profilaktyczne w celu zapobiegania nawrotom)</u> Leczenie bakteriami BCG należy rozpocząć po około 2 - 3 tygodniach po resekcji przezcewkowej lub po biopsji pęcherza moczowego i po bezurazowym cewnikowaniu i powtarzać co tydzień przez 6 tygodni. W przypadku guzów o umiarkowanym i wysokim ryzyku należy zastosować leczenie podtrzymujące. <u>Leczenie podtrzymujące</u> Schemat pojedynczego cyklu leczenia to podanie produktu raz w miesiącu przez 12 miesięcy. Inny schemat leczenia to 3 podania z tygodniową przerwą w 3, 6, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Podczas stosowania tego schematu leczenia trwającego trzy lata podaje się 27 dawek produktu.
<b>Forma podania/ postać farmaceutyczna</b>	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do podawania do pęcherza moczowego.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) - interwencja wnioskowana
	BCG-medac® [żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM wyprowadzony ze szczepu 1173-P2]
<b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>	Fiolka z proszkiem (szkło typ I) z gumowym korkiem i system do rekonstrukcji i podawania (worek z PVC z łącznikami do fiolki i do cewnika) z rozpuszczalnikiem po 50 ml, oraz 2 cewniki różnego typu. Opakowanie zawiera: 1, 3 lub 5 zestawów (fiolka + system + 2 cewniki).
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu,</li> <li>• 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),</li> <li>• 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, <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioterapia pęcherza moczowego w przeszłości,</li> <li>• stosowanie produktu BCG-medac jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią,</li> </ul> </li> <li>• produktu BCG nie można podawać przed upływem 2 - 3 tygodni po resekcji przezcewkowej, biopsji pęcherza moczowego lub po urazie podczas cewnikowania, <ul style="list-style-type: none"> <li>• perforacja pęcherza moczowego,</li> <li>• ostra infekcja układu moczowego.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Działania niepożądane</b>	Najczęściej występujące działania niepożądane ( $\geq 1/10$ ) występujące podczas leczenia produktem BCG-medac obejmują: zapalenie pęcherza moczowego i reakcje zapalne (ziarniak), przejściową reakcję na bakterie BCG [gorączka $< 38,5^{\circ}\text{C}$ , objawy grypopodobne (złe samopoczucie, gorączka, dreszcze, ogólne poczucie dyskomfortu)], nudności, częste oddawanie moczu z uczuciem dyskomfortu i bólu, bezobjawowe, ziarniakowe zapalenie gruczołu krokowego. Działania niepożądane w trakcie trwania leczenia bakteriami BCG występują często, ale są na ogół łagodne i mają charakter przemijający. Działania niepożądane ulegają nasileniu proporcjonalnie do liczby dawek.
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH Theaterstr. 6 22880 Wedel Niemcy
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	10218
<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia</b>	11.03.2004/31.07.2008
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego</b>	10/2014

## ANKIETA ZGODNOŚCI ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z WYTYCZNYMI AOTMIT

### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego:</b>	Żywe cząstki BCG (Bacillus Calmette-Guérin), szczep RIVM (BCG-medac®) stosowany w leczeniu nieinwazyjnego raka nabłonkowego pęcherza moczowego
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	04-01-2017

### Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 10.
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2, str. 12-25.
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego), str. 12.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (opis problemu zdrowotnego), str. 13-19.
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogenezę), str. 12-13.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2. (etiologia i patogenezę), str. 12-13.
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 20-25.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 20-25.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 20-25.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odjęcia i informacji o ich walidacji?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (obraz kliniczny), str. 13-20 oraz 2.4. (rozpoznanie),

	str. 20-25.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (rozpoznanie), str. 20.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rokowanie), str. 13-20.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (obciążenie chorobą), str. 31-32.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (sposoby leczenia), str. 37-38.
<i>Czy z rozdziału 2.3.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rokowanie), str. 19.
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 25-31.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 25-31.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 25-31.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia i obciążenie chorobą), str. 25-31.
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 32-38.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 39-45.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 32-38.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6. (metody leczenia), str. 38.
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.1. (opis problemu zdrowotnego), str. 11-12.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Istnieje pełna zgodność
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (klasyfikacja), str. 13-20.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.3. (klasyfikacja), str. 13-20.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5. (epidemiologia)
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 59-60.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 59-60.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 59-60.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka



ATC?	produktu leczniczego), str. 59-60.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 7.1. (aspekty refundacyjne)
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3. (interwencja wnioskowana), str. 46-47.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9. (charakterystyka produktu leczniczego), str. 59-60 i rozdz. 3. (interwencja wnioskowana), str. 46-47.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 7.1. (aspekty refundacyjne)
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 39-45.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 39-45.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.7. (wytyczne praktyki klinicznej), str. 39-45.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6. (analiza rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji), str. 51-53.
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 47-49.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 47-49.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 47-49.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 47-49.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• <i>rejstry?</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 47-49.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 47-49.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory), str. 47-49.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4. (komparatory)
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.3. (rokowanie), str. 19.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.3. (rokowanie), str. 19.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.3. (rokowanie), str. 19.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5, str. 50-51 oraz rozdz. 2.3. (rokowanie), str. 19.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego</i>	Tak, rozdz. 2.3. (rokowanie), str. 19.

<i>problemu zdrowotnego?</i>	
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Nie dotyczy.